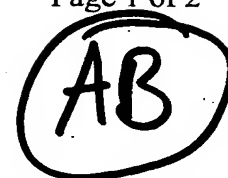


Original document

PROCESS FOR PRODUCTION OF ESTRADIOL DERIVATIVES, INTERMEDIATES USED IN THE PROCESS AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

Patent number: WO03004515

Publication date: 2003-01-16

Inventor: SUZUKI YUKIO (JP); KATO TATSUYA (JP); AOYAMA HIROSHI (JP); MISONO TOMOKO (JP); VLADIMIR KHLEBNIKOV A (JP); MIZUTANI AKEMI (JP); OHTAKE YOSHIHITO (JP); IKEDA TAKUMA (JP); TAKANO KOJI (JP); KWON HEEAN (KR); HO PIL-SU (KR); KIM JU-SU (KR); LEE WON-IL (KR); PARK CHAN-HEE (KR); LEE SANG-HAK (KR); AHN SUNG-OH (KR)

Applicant: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD (JP); SUZUKI YUKIO (JP); KATO TATSUYA (JP); AOYAMA HIROSHI (JP); MISONO TOMOKO (JP); VLADIMIR KHLEBNIKOV A (JP); MIZUTANI AKEMI (JP); OHTAKE YOSHIHITO (JP); IKEDA TAKUMA (JP); TAKANO KOJI (JP); KWON HEEAN (KR); HO PIL-SU (KR); KIM JU-SU (KR); LEE WON-IL (KR); PARK CHAN-HEE (KR); LEE SANG-HAK (KR); AHN SUNG-OH (KR)

Classification:

- international: **C07D295/00; C07J1/00; C07D295/00; C07J1/00; (IPC1-7): C07J1/00; C07C51/353; C07C51/363; C07C51/487; C07C53/19; C07C67/307; C07C67/343; C07C67/48; C07C69/63; C07M7/00**
- european:

Application number: WO2002JP06896 20020708

Priority number(s): JP20010207013 20010706

Cited documents

WO0142186
 WO0160836
 US6136992
 US5902888
 WO9724387
 JP59110675
 XP0029578
 XP0029578
 XP0042093
 XP0029578
 XP0029578
 XP0029578
 XP0029578
 XP0029578
 XP0005545
 XP0029581
 XP0040597
 XP0029578
 XP0029578
 XP0029578
 XP0029581
 less <<

[View INPADOC patent family](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of WO03004515

The invention aims at providing a process for industrial production of novel estradiol derivatives useful as drugs; intermediates used in the process; and a process for production of the intermediates. The invention provides a process for production of compounds represented by the general formula (I): (II) (wherein m is an integer of 2 to 14; n is an integer of 2 to 7; and R⁴ is linear or branched halogenoalkyl having 1 to 7 carbon atoms), which comprises the step of introducing a side chain represented by the general formula: -(CH₂)_m-CH(COOR³)-(CH₂)_n-R⁴ (wherein m, n, and R⁴ are each as defined above).

and R³ is a carboxyl-protecting group) to the 7-position of a compound represented by the general formula (I): (II) (wherein R¹ and R² are each independently a hydroxyl protecting group), and the step of conducting reduction of the carbonyl group at the 6-position and deblocking of the hydroxyl-protecting groups at the 3- and 17-positions and the carboxyl-protecting group.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



AB

(43) 国際公開日
2003 年 1 月 16 日 (16.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/004515 A1

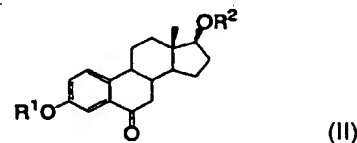
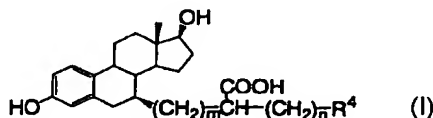
- (51) 国際特許分類: C07J 1/00, C07C 51/353, 51/363, 51/487, 53/19, 67/307, 67/343, 67/48, 69/63 // C07M 7:00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/06896
- (22) 国際出願日: 2002 年 7 月 8 日 (08.07.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-207013 2001 年 7 月 6 日 (06.07.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 幸夫 (SUZUKI, Yukio) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 加藤 達也 (KATO, Tatsuya) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 青山 宏 (AOYAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 味園 知子 (MISONO, Tomoko) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). ウラジミール フレブニ

コフ エイ (VLADIMIR, Khlebnikov A) [MD/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 水谷 朱見 (MIZUTANI, Akemi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 大竹 義仁 (OHTAKE, Yoshihito) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 池田 拓真 (IKEDA, Takuma) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 鷹野 宏治 (TAKANO, Koji) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). クォン ヒアン (KWON, HeeAn) [KR/KR]; 442-470 キョンギドス ウォンシバルタルク ヨントンドン 1 0 4 7-1 コンヨン アパート 4 2 4-5 0 4 Kyunggi-do (KR). ホ ビルス (HO, Pil-Su) [KR/KR]; 437-070 キョンギド ウィワンシ オジョンドン 8 3 8-3 クック ファ アパート 1 0 1-1 4 0 2 Kyunggi-do (KR). キム ジュス (KIM, Ju-Su) [KR/KR]; 425-180 キョンギド アンサンシ ボンオドン 1 3 7-7 Kyunggi-do (KR). イ ウォンイル (LEE, Won-Il) [KR/KR]; 151-011 ソウル ケンアク シリン 1 ドン 4 1 2-3 4 3 クムホビラ 2-2 0 1 Seoul (KR). パク チャンヒ (PARK, Chan-Hee) [KR/KR]; 442-470 キョンギドス ウォンシバルタルク ヨントンドン 9 5 5-1 ファンコルマウル ジュコン アパート 1 2 9-1 2 0 1 Kyunggi-do (KR). イ サンハク (LEE, Sang-Hak) [KR/KR]; 459-752 キョンギド ピョンテクシ ジサ

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF ESTRADIOL DERIVATIVES, INTERMEDIATES USED IN THE PROCESS AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: エストラジオール誘導体の製造方法、当該方法で用いる中間体及びその製造方法



(57) Abstract: The invention aims at providing a process for industrial production of novel estradiol derivatives useful as drugs; intermediates used in the process; and a process for production of the intermediates. The invention provides a process for production of compounds represented by the general formula (I): (I) (wherein m is an integer of 2 to 14; n is an integer of 2 to 7; and R⁴ is linear or branched halogenoalkyl having 1 to 7 carbon atoms), which comprises the step of introducing a side chain represented by the general formula: -(CH₂)_m-CH(COOR³)-(CH₂)_n-R⁴ (wherein m, n, and R⁴ are each as defined above; and R³ is a carboxyl-protecting group) to the 7-position of a compound represented by the general formula (II): (II) (wherein R¹ and R² are each independently a hydroxyl-protecting group), and the step of conducting reduction of the carbonyl group at the 6-position and deblocking of the hydroxyl-protecting groups at the 3- and 17-positions and the carboxyl-protecting group.

[続葉有]

WO 03/004515 A1



ソウルアジュアパート 101-206 Kyunggi-do (KR). アン ソンオ (AHN, Sung-Oh) [KR/KR]; 158-050 ソウルヤンチョンク モク 5 ドン モクドンアパート 325-406 Seoul (KR).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

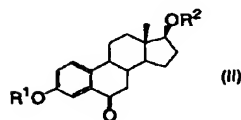
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

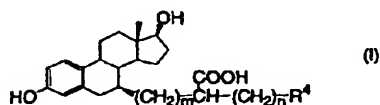
(57) 要約:

本発明の目的は、医薬として有用である新規エストラジオール誘導体の工業的な製造方法、その方法に用いる中間体および当該中間体の製造方法を提供することである。

本発明により、式 (I I)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。) で表される化合物の7位に $-(CH_2)_mCH(COOR^3)-(CH_2)_nR^4$ 側鎖 (式中、 m は2~14の整数を表し、 n は2~7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1~7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲンアルキル基を表す。) を導入するステップと、6位カルボニル基の還元、3位および17位水酸基の保護基の脱保護、およびカルボキシル基の保護基の脱保護を行うステップを含む、式 (I)



(式中、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の製造方法が提供される。

明 細 書

エストラジオール誘導体の製造方法、当該方法で用いる中間体及びその製造方法

技術分野

- 5 本発明は、エストラジオール誘導体の製造方法、およびこの方法の中間体およびその製造方法、および前記のエストラジオール誘導体の製造方法で用いられる原料の製造方法に関する。

背景技術

- 10 7 α 置換エストラジオール誘導体は、エストロゲン活性またはアンチエストロゲン活性を有することが期待されており、その合成および作用について種々研究されている。

7 α 置換エストラジオール誘導体の合成に関しては、下記の文献に記載されている。

- 15 (1) Tedesco, Rosanna; Katzenellenbogen, John A.; Napolitano, Elio;
Tetrahedron Lett.; 38; 46; 1997; 7997-8000;
(2) Adamczyk, Maciej; Johnson, Donald D.; Reddy, Rajarathnam E.;
Steroids; 62; 12; 1997; 771-775;
(3) Skaddan, M. B.; Wuest, F. R.; Welch, M. J.; Katzenellenbogen, J. A.;
20 J. Labelled Compd. Radiopharm.; 42; 1; 1999; S153 - S155;
(4) Skaddan, Marc B.; Wuest, Frank R.; Katzenellenbogen, John A.;
J. Org. Chem.; 64; 22; 1999; 8108 - 8121;

また、本発明の式 (I) で表される化合物およびその製造方法は、WO 01/42186 号公報に記載されている。

- 25 しかしながら、現在までに知られている 7 α 置換エストラジオール誘導体の合成法は、工業的製造方法としては反応条件、収率、さらには経済性の面で十分ではなく、これら、反応条件、収率、さらには経済性に優れた製造方法が望まれていた。

本発明は、7 α 置換エストラジオール誘導体合成の重要中間体である、6-ケ

トエストラジオール誘導体、および7位置換基に相当する側鎖部分の効率的合成法を提供し、さらにはそれらを用いて反応条件、収率、さらには経済性に優れた7 α 置換エストラジオール誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

5 発明の開示

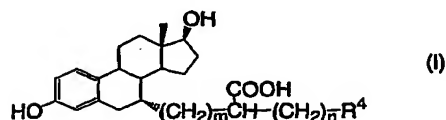
本発明者らは、上記従来技術の有する課題に鑑み鋭意研究を重ねた結果、それらの課題を解決する、下記式(I)で表される新規7 α 置換エストラジオール誘導体合成の効率的な製造方法、およびこの方法における中間体およびその製造方法を見出し、本発明を完成させた。すなわち本発明は、新規7 α 置換エストラジオール誘導体合成の一方の重要中間体であり、下記式(II)で表される6-ケトエストラジオール誘導体の製造方法、ならびに、新規6-ケトエストラジオール誘導体を含む、この方法における中間体およびその製造方法に関する。

また本発明は、新規7 α 置換エストラジオール誘導体の他方の重要中間体であり、下記式(III)および式(VI)で表される化合物の製造方法、ならびに、この方法における中間体およびその製造方法にも関する。

さらに本発明は、上記中間体を用いる、下記式(I)で表される新規7 α 置換エストラジオール誘導体の製造方法、ならびに、この方法における中間体およびその製造方法にも関する。

すなわち本発明は、式(I)

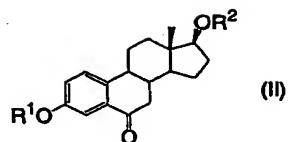
20



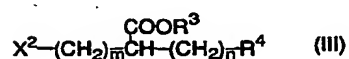
(式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲンアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

25 式(II)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)
 で表される化合物を、塩基存在下、式 (III)

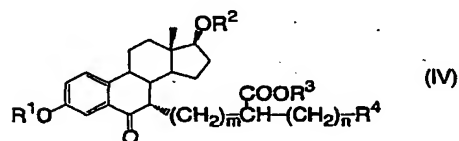


5

(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。)

と反応させ、式 (IV)

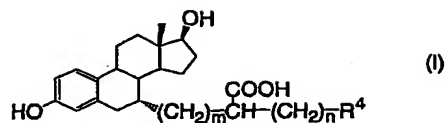
10



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

- 15 式 (IV) で表される化合物の6位カルボニル基の還元、3位および17位水酸基の保護基の脱保護、およびカルボキシル基の保護基の脱保護を行うことにより式 (I)

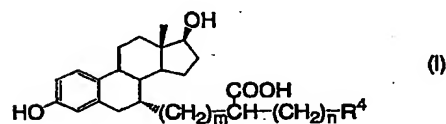


(式中、m、n、R⁴は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

また本発明は、式 (I)

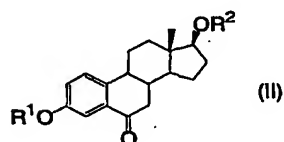
5



(式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

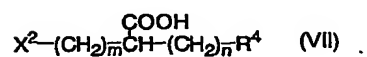
10 式 (I I)



(式中、R¹、R²は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、式 (V I I)

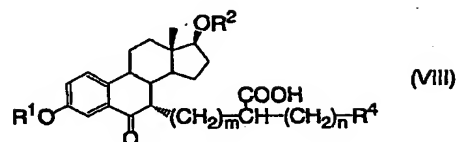
15



(式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、X²はハロゲン原子を表

す。)

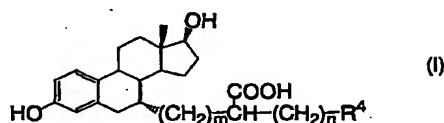
と反応させて式 (V I I I)



5 (式中、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (V I I I) で表される化合物の6位カルボニル基の還元、3位および17位水酸基の保護基の脱保護を行うことにより式 (I)

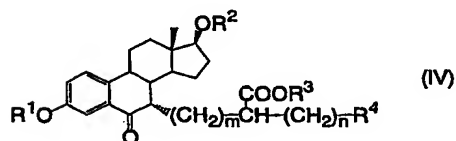


10

(式中、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

また本発明は、式 (I V)

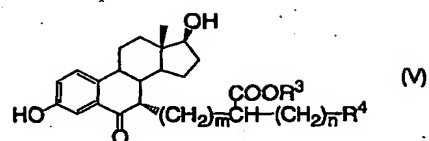


15

(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^1 、 R^2 は独立して水酸基の保護基を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

で表される化合物を提供する。

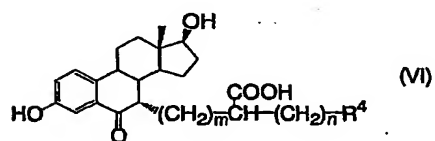
20 さらに本発明は、式 (V)



- (式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシ
 5 キル基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
 キル基を表す。)

で表される化合物を提供する。

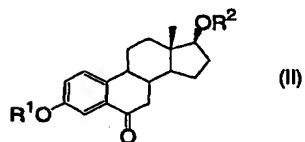
加えて、本発明は、式 (VI)



- 10 (式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～
 7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

で表される化合物を提供する。

また本発明は、式 (II)

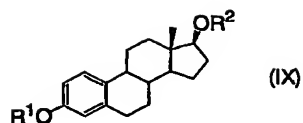


15

(式中、R¹、R²は独立して、水酸基の保護基を表す。)

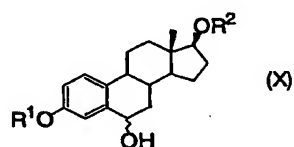
で表される化合物の製造方法であって、

式 (IX)



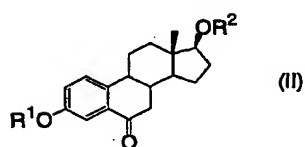
(式中、R¹、R²は前記と同じ意味を表す。)

- で表される化合物を、塩基存在下、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ にて3当量以下のホウ酸エステルと反応させ、引き続き $-100^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ にて過剰の塩基を処理した後、さらに過酸化水素で酸化することにより、式(X)
- 5



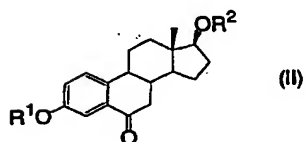
(式中、R¹、R²は前記と同じ意味を表す。)

- で表される化合物を得るステップと、
- 10 式(X)で表される化合物を酸化し、式(II)



(式中、R¹、R²は前記と同じ意味を表す。)

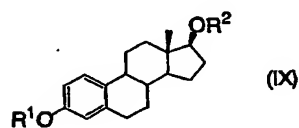
- で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。
- 15 さらに本発明は、式(II)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

式 (IX)

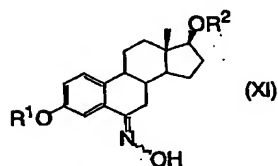


5

(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、オキシム化反応を行うことにより、

式 (XI)



10

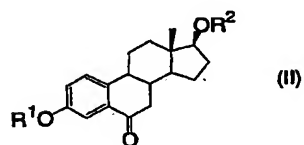
(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XI) で表される化合物を酸化することにより、

式 (II)

15

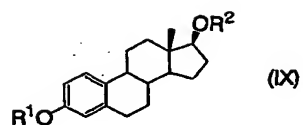


(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

加えて、本発明は、式 (IX)

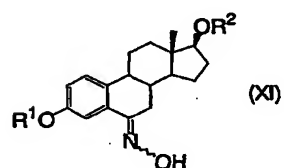
20



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、オキシム化反応を行うことにより、
式 (X I)

5

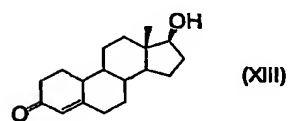


(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

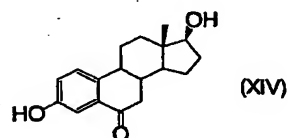
で表される化合物を製造する方法を提供する。

また本発明は、式 (X I I I)

10

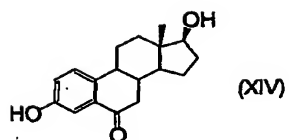


で表される化合物を、酸素を用いて酸化することにより、式 (X I V)

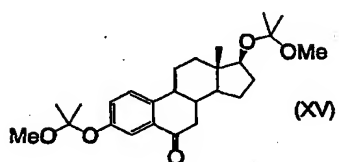


15 で表される化合物を製造する方法において、酸素源として空気を用いることを特徴とする方法を提供する。

さらに本発明は、式 (X I V)



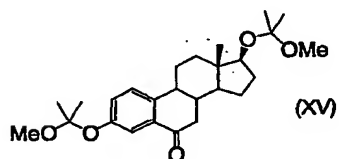
で表される化合物を、2-メトキシプロペンと反応させ、式 (X V)



5

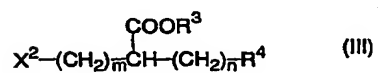
で表される化合物を製造する方法を提供する。

加えて、本発明は、式 (X V)



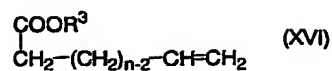
10 で表される化合物を提供する。

また本発明は、式 (I I I)



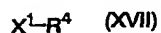
(式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシ
 15 ル基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
 キル基を表し、X²はハロゲン原子を表す。) で表される化合物の製造方法であっ
 て、

式 (XVI)



(式中、 n 、 R^3 は上記と同じ意味を表す。)

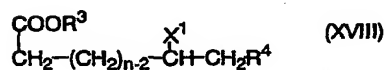
5 で表される化合物を、式 (XVII)



(式中、 R^4 は上記と同じ意味を表し、 X^1 はハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (XVIII)

10

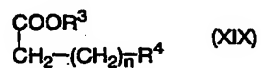


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 、 X^1 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XVIII) で表される化合物を還元して式 (XIX)

15



(式中、 n 、 R^3 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XIX) で表される化合物を、塩基存在下、式 (XX)

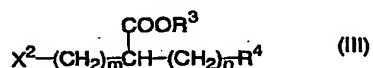
20



(式中、mは2～14の整数を表し、X²はハロゲン原子を表し、X³は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (III)

5

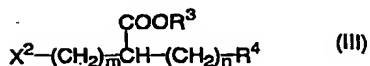


(式中、m、n、R³、R⁴、X²は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

さらに本発明は、式 (III)

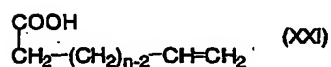
10



(式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシ基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、X²はハロゲン原子を表す。)

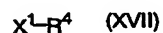
15

で、
式 (XXI)



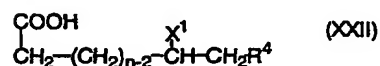
で表される化合物を、塩基性条件下、式 (XVII)

20



(式中、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲンアルキル基を表し、X¹はハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (XXI I)

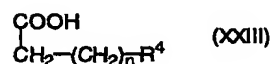


5

(式中、n、R⁴は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XXI I) で表される化合物を還元して式 (XXI I I)

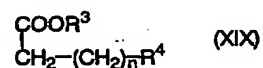


10

(式中、n、R⁴は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XXI I I) で表される化合物のカルボキシル基を保護して式 (XIX)



15

(式中、R³はカルボキシル基の保護基を表し、n、R⁴は上記と同じ意味を表す。)

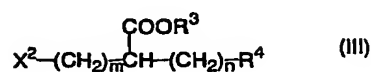
で表される化合物を得るステップと、式 (XIX) で表される化合物を、塩基存在下、式 (XX)



20

(式中、mは2～14の整数を表し、X²はハロゲン原子を表し、X³は脱離基を表す。)

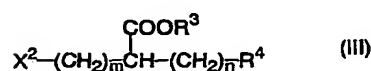
で表される化合物と反応させることにより、式 (I I I)



(式中、m、n、R³、R⁴、X²は上記と同じ意味を表す。)

- 5 で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

加えて、本発明は、式 (I I I)



- 10 (式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシ
ル基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
キル基を表し、X²はハロゲン原子を表す。) で表される化合物の製造方法であつ
て、

式 (X X I V)



- 15

(式中、R³はカルボキシル基の保護基を表す。)

で表される化合物を、式 (X X V)



- 20 (式中、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状の
ハロゲノアルキル基を表し、X⁴は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (X I X)



(式中、 n 、 R^3 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (X I X) で表される化合物を、塩基存在下、式 (X X)

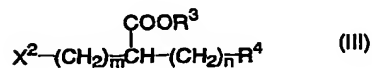
5



(式中、 m は2～14の整数を表し、 X^2 はハロゲン原子を表し、 X^3 は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (I I I)

10

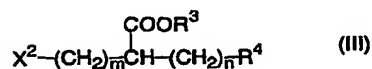


(式中、 m 、 n 、 R^3 、 R^4 、 X^2 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

さらに加えて、本発明は、式 (I I I)

15



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。) で表される化合物の製造方法であつて、

20

式 (X X I V)



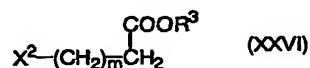
(式中、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表す。)
で表される化合物を、塩基存在下、式 (XX)



5

(式中、 m は2～14の整数を表し、 X^2 はハロゲン原子を表し、 X^3 は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (XXVI)



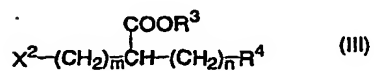
10

(式中、 m 、 R^3 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)
で表される化合物を得るステップと、
式 (XXVI) で表される化合物を、式 (XXV)



15

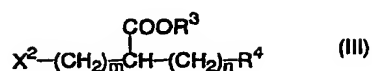
(式中、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^4 は脱離基を表す。)
で表される化合物と反応させることにより、式 (III)



20

(式中、 m 、 n 、 R^3 、 R^4 、 X^2 は上記と同じ意味を表す。)
で表される化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

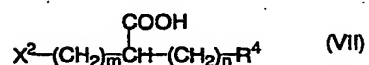
また本発明は、式 (I I I)



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシ
 5 ル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
 キル基を表し、 X^2 は脱離基を表す。)において、 m が8であり、 n が3であり、
 R^3 はカルボキシ基の保護基を表し、 R^4 がノナフルオロー n -ブチル基であり、
 X^2 がヨウ素である化合物を提供する。

さらに本発明は、式 (V I I)

10



において、 m が8であり、 n が3であり、 R^4 がノナフルオロー n -ブチル基であ
 り、 X^2 がヨウ素である化合物を提供する。

加えて、本発明は、式 (X I X)

15



において、 n が3であり、 R^3 がカルボキシ基の保護基であり、 R^4 はノナフル
 オロー n -ブチル基である化合物を提供する。

さらに加えて、本発明は、式 (X X V I)

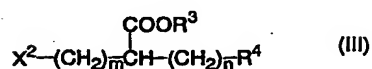
20



において、 m が8であり、 R^3 がカルボキシ基の保護基であり、 X^2 がヨウ素で

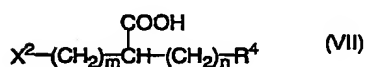
ある化合物を提供する。

また本発明は、式 (I I I)



- 5 (式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシ
ル基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
キル基を表し、X²は脱離基を表す。) で表されるラセミ化合物からキラル化合物
を得る方法であって、キラルカラムを用いることを特徴とする、式 (I I I) で
表されるキラル化合物を得る方法を提供する。

- 10 さらに本発明は、式 (V I I)



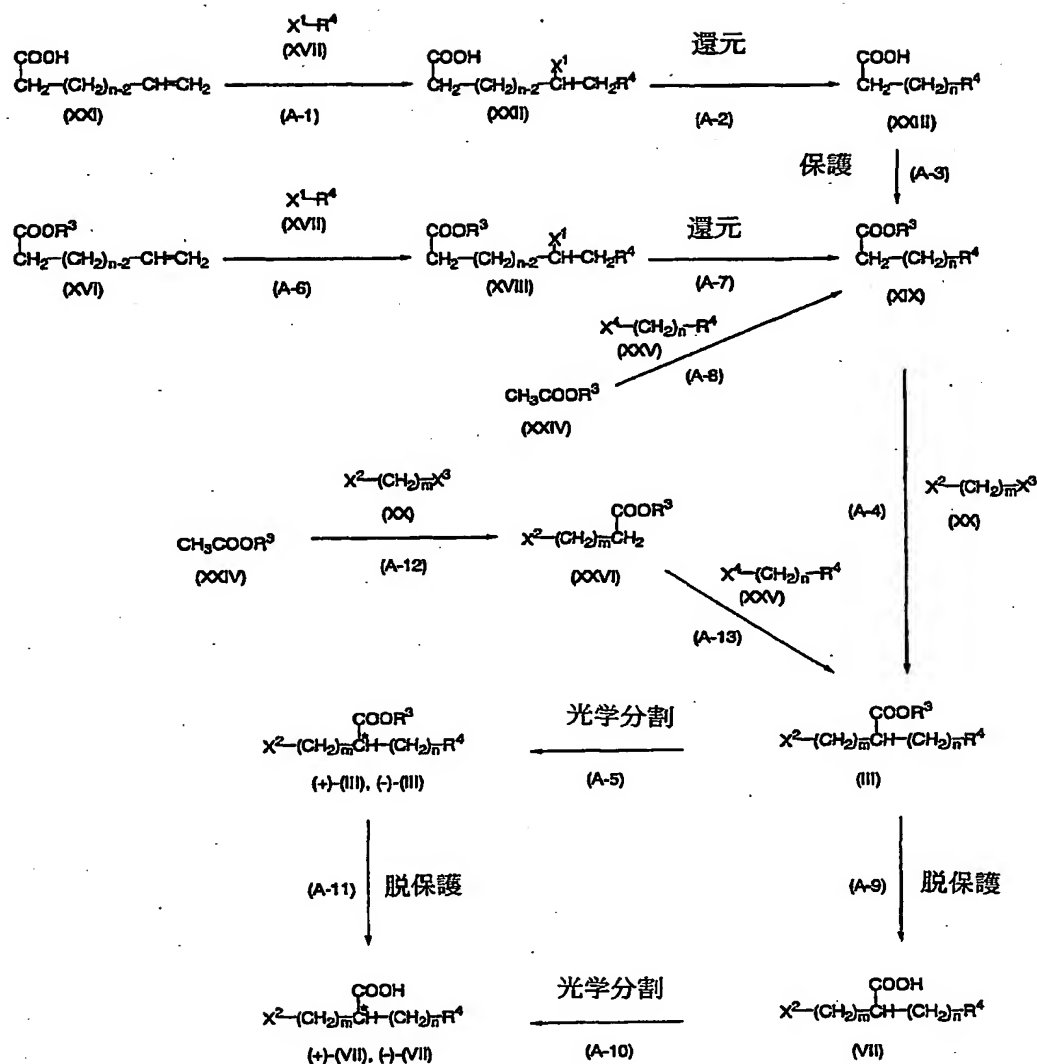
- (式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R⁴は炭素数1～
7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、X²は脱離基を表す。)
15 で表されるラセミ化合物からキラル化合物を得る方法であって、キラルカラムを
用いることを特徴とする、式 (V I I) で表されるキラル化合物を得る方法を提
供する。

発明を実施するための形態

- 20 本発明において、以下の用語には、特に示さない限り、以下に示す意味が含ま
れる。

- R¹、R²における保護基としては、通常用いられるアセタール型保護基が好ま
しく、テトラヒドロピラニル基、エトキシエチル基などが挙げられ、さらに新た
な立体異性体が生成しないことからメトキシメチル基、2-メトキシイソプロピ
25 ル基またはイソプロペニル基が好ましく、特に2-メトキシイソプロピル基が好

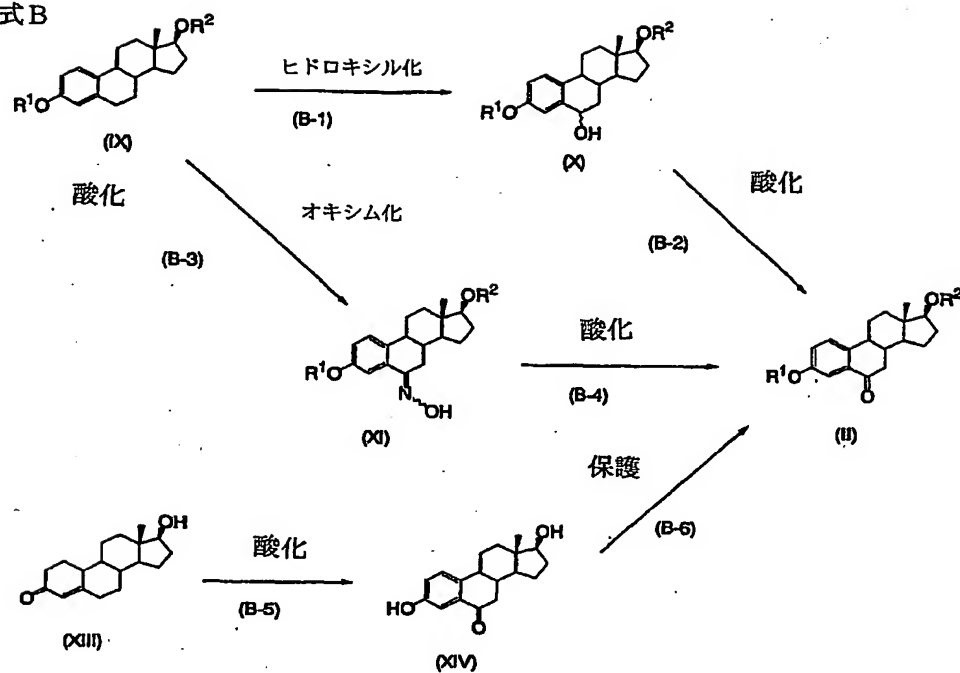
反応図式 A



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^1 、 X^2 は、独立して、ハロゲン原子を表し、 X^3 、 X^4 は、独立して、脱離基を表す。)

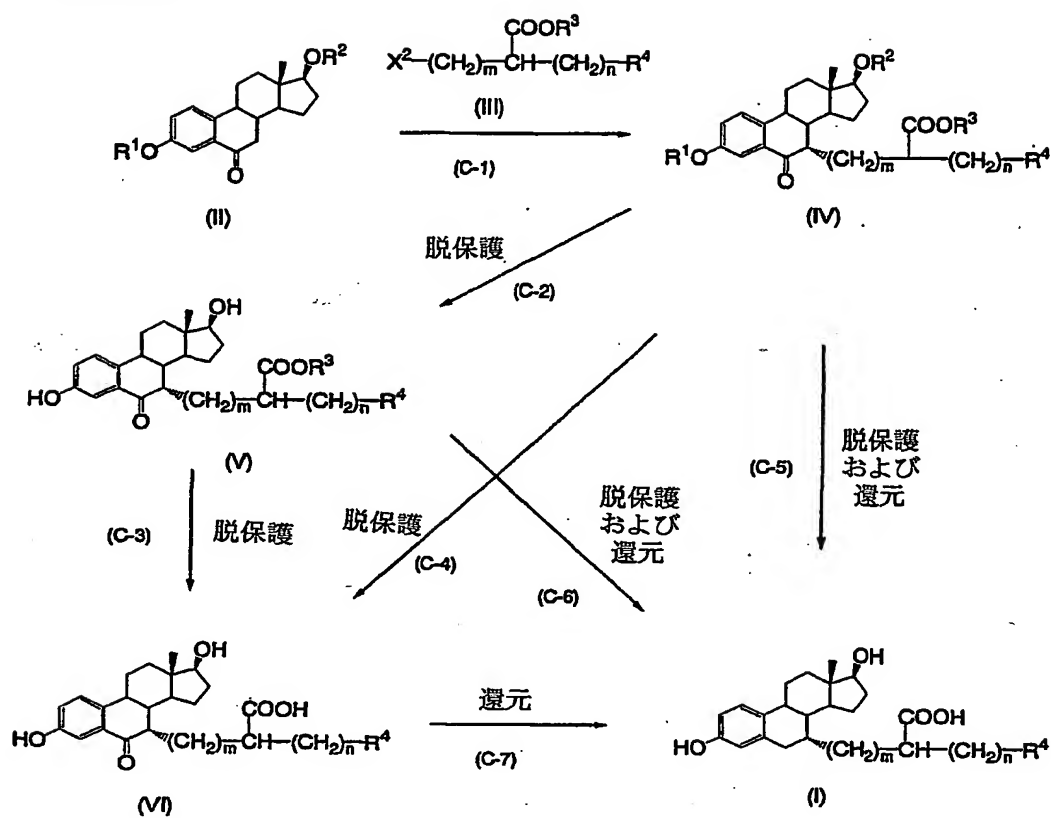
5

反応図式B

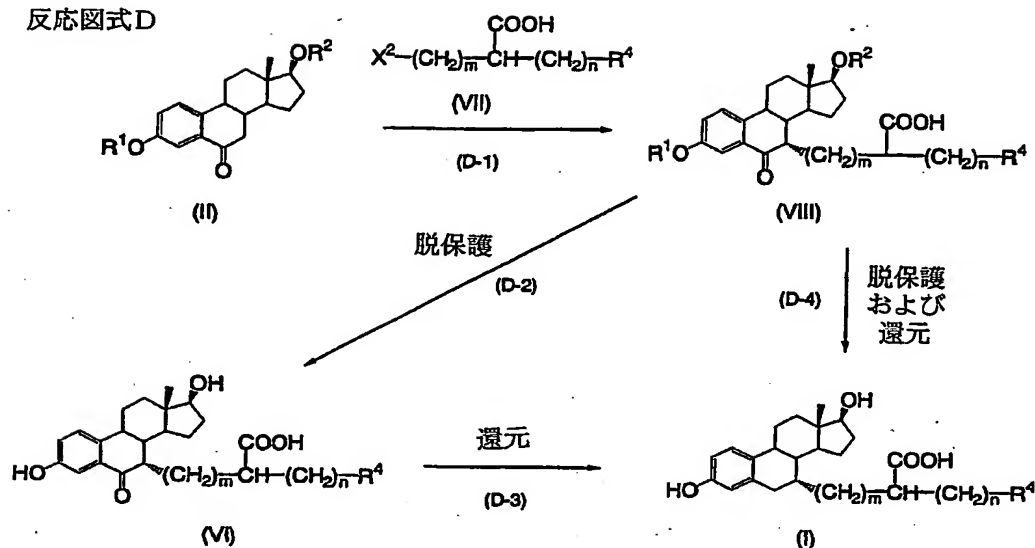


(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、水酸基の保護基を表す。)

反応図式C



反応図式D



(式中、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^2 は前記と同じ意味を表す。)

次に、それぞれの反応図式について説明する。

(反応図式A)

5 (A-1)

式 (XXI) で表される化合物から、式 (XXII) で表される化合物への変換

- 式 (XXI) で表される化合物に、ラジカル反応開始剤存在下、式 (XVII) で表される化合物を反応させ、式 (XXII) で表される化合物を得ることができる。ここで、式 (XXI) で表される化合物、および式 (XVII) で表される化合物は、商業的に入手可能である。ここで用いられるラジカル反応開始剤としては、通常用いられるラジカル開始剤、例えば、2, 2'-アゾビスアルキルニトリル類、アシルパーオキシド類があげられ、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリルが好ましい。ここで使用されるラジカル反応開始剤の量は、式 (XXI) で表される化合物に対して1.0~0.0001当量が好ましく、さらに0.1
- 10 ~0.001当量が好ましい。ここで使用される式 (XVII) で表される化合物の量は、式 (XXI) で表される化合物に対して1.0~10.0当量が好ましく、さらに1.5~3.0当量が好ましい。反応溶媒は使用してもしなくともよく、使用する場合には、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例
- 15

ましい。

R^3 における保護基としては、接触水素化条件下または酸性条件下で脱保護可能な保護基が好ましく、置換を有していても良いベンジル基、 t -アルキル基などが挙げられ、さらに t -ブチル基が好ましい。

- 5 R^4 における炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基におけるハロゲン原子としては、フッ素が好ましい。ハロゲン原子の数としては1以上であればよい。2以上のハロゲン原子を有している場合には、それらが同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましく、特にパーハロゲノアルキルであることが好ましい。

- 10 R^4 における炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基としては、パーハロゲン化された炭素数1～5の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基が好ましく、さらにパーフルオロ化された炭素数1～5の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基が好ましく、特にノナフルオロー n -ブチル基が好ましい。

m としては、2から14の整数が好ましく、さらに8であるのが好ましい。

- 15 n としては、2から7の整数が好ましく、さらに3であるのが好ましい。

X^1 、 X^2 におけるハロゲン原子としては、ヨウ素原子が好ましい。

X^3 における脱離基としては、ハロゲン原子またはパーフルオロアルキルスルホニルオキシ基が好ましく、コストの点で、ヨウ素原子が好ましい。

- 20 X^4 における脱離基としては、ヨウ素原子またはパーフルオロアルキルスルホニルオキシ基が好ましく、さらにトリフルオロメチルスルホニルオキシ基が望ましい。

式(I I I)であらわされる化合物としては、特に、 R^3 が t -ブチル基であり、 R^4 がノナフルオロー n -ブチル基であり、 X^2 がヨウ素原子であり、 m が8であり、 n が3であるのが好ましい。

- 25 本発明の製造方法の反応経路を、反応図式A～Dとして以下に示した。

例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、およびこれらの混合溶媒でもよく、無溶媒が好ましい。反応温度は $-78 \sim 110^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに $30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

5 (A-2)

式 (XXII) で表される化合物の還元

式 (XXII) で表される化合物を還元し、式 (XXIII) で表される化合物を得ることができる。還元反応としては、水素雰囲気下、塩基存在下にパラジウム-炭素や水酸化パラジウム-炭素などのパラジウム触媒を式 (XXII) で表される化合物と混合させて反応するのが好ましい。ここで使用されるパラジウム触媒の量は、式 (XXII) で表される化合物に対して $0.01 \sim 100\% \text{ w/w}$ が好ましく、さらに $1.0 \sim 20\% \text{ w/w}$ が好ましい。ここで用いられる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミンがあげられ、酢酸ナトリウムが好ましい。ここで使用される塩基の量は、式 (XXII) で表される化合物に対して $0 \sim 10$ 当量が好ましく、さらに $1.0 \sim 2.0$ 当量が好ましい。水素の圧力は $1.0 \sim 20$ 気圧が好ましく、さらに $1.0 \sim 5.0$ 気圧が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、メタノール、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、およびこれらの混合溶媒でもよく、メタノールが好ましい。反応温度は $-20 \sim 110^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

(A-3)

式 (XXIII) で表される化合物のカルボキシル基の保護

式 (XXIII) で表される化合物のカルボキシル基を保護することにより、式 (XIX) で表される化合物を得ることができる。カルボキシル基の保護基としては、*t*-ブチル基が好ましい。カルボキシル基の保護基が*t*-ブチル基である場合、式 (XXIII) で表される化合物を、塩基および縮合剤の共存下で、*t*-ブタノールと反応させるか、または酸触媒の存在下、*t*-ブチル トリクロロアセトイミデートと反応させるのが好ましい。

t-ブタノールとの反応の場合、t-ブタノールの量は、式 (XX I I I) で表される化合物に対して1.0～100当量が好ましく、さらに1.0～3.0当量が好ましい。ここで用いられる塩基としては、例えば、アミン塩基類があげられ、ジメチルアミノピリジンもしくは4-ピロリジノピリジンが好ましい。縮合剤としては、例えば、カルボジイミド類があげられ、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドが好ましい。ここで使用される塩基の量は、式 (XX I I I) で表される化合物に対して0.01～1.0当量が好ましく、さらに0.05～0.2当量が好ましい。縮合剤の量は、式 (XX I I I) で表される化合物に対して1.0～2.0当量が好ましく、さらに1.0～1.2当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばトルエン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、およびこれらの混合溶媒でもよく、ジクロロメタンが好ましい。反応温度は-78～110℃が好ましく、さらに0～30℃が好ましい。

t-ブチル トリクロロアセトイミデートとの反応の場合、ここで使用される t-ブチル トリクロロアセトイミデートの量は、式 (XX I I I) で表される化合物に対して1.0～5.0当量が好ましく、さらに1.0～2.5当量が好ましい。酸触媒としては、通常用いられるルイス酸、プロトン酸があげられ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、塩酸などが好ましい。ここで使用される酸触媒の量は、式 (XX I I I) で表される化合物に対して0.000001～1.0当量が好ましく、さらに0.001～0.05当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、およびこれらの混合溶媒でもよく、シクロヘキサンが好ましい。反応温度は-78～110℃が好ましく、さらに-10～20℃が好ましい。

(A-4)

式 (X I X) で表される化合物から、式 (I I I) で表される化合物への変換

式 (X I X) で表される化合物を、塩基存在下で、式 (X X) で表される化合物と反応させ、式 (I I I) で表される化合物を得ることができる。式 (X X) で表される化合物は、商業的に入手可能である。ここで用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属アミド類があげられ、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドが好ましい。ここで使用される塩基の量は、式 (X I X) で表される化合物に対して 0.9 ~ 3.0 当量が好ましく、さらに 1.0 ~ 1.5 当量が好ましい。ここで使用される式 (X X) で表される化合物の量は、式 (X I X) で表される化合物に対して 1.0 ~ 10.0 当量が好ましく、さらに 1.0 ~ 3.0 当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、 ϵ -ブチルメチルエーテル、ヘキサメチルホスホラミド、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、およびこれらの混合溶媒でもよく、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は -110℃ ~ 60℃ が好ましく、さらに -78℃ ~ 20℃ が好ましい。

15 (A-5)

式 (I I I) で表される化合物の光学分割

上記の方法で得られる式 (I I I) で表される化合物は、立体異性体の混合物であるが、所望によりキラルカラムを用いて分割することにより、単一の立体異性体を得ることができる。ここで用いられるキラルカラムとしては、例えば、セルロースカルバメート誘導体やアミロースカルバメート誘導体をシリカゲルに修飾した固定相のカラムがあげられ、CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株) 製) および CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業 (株) 製) が好ましい。移動相としては、例えば、ヘキサン、メタノール、イソプロパノールまたはこれらの混合溶媒があげられ、ヘキサンが好ましい。

25 (A-6)

式 (X V I) で表される化合物から、式 (X V I I I) で表される化合物への変換

式 (X V I) で表される化合物を用いて、(A-1) と同様の反応を行い、式 (X V I I I) で表される化合物を得ることが出来る。式 (X V I) で表される

化合物は、式 (X X I) で表される化合物を用いて、(A-3) と同様の反応を行うことにより得ることが出来る。

(A-7)

式 (X V I I I) で表される化合物から、式 (X I X) で表される化合物への変

5 換

式 (X V I I I) で表される化合物を用いて、(A-2) と同様の反応を行い、式 (X I X) で表される化合物を得ることが出来る。

(A-8)

式 (X X I V) で表される化合物から、式 (X I X) で表される化合物への変換

- 10 式 (X X I V) で表される化合物を、塩基存在下で、式 (X X V) で表される化合物と反応させ、式 (X I X) で表される化合物を得ることができる。式 (X X I V) で表される化合物は、商業的に入手可能である。式 (X X V) で表される化合物は、商業的に入手可能な原料から、参考例に記載の方法により一工程で調製できる。ここで用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属アミド類が
- 15 あげられ、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドが好ましい。ここで使用される塩基の量は、式 (X I X) で表される化合物に対して 0.9~3.0 当量が好ましく、さらに 1.0~1.5 当量が好ましい。ここで使用される式 (X X V) で表される化合物の量は、式 (X X I V) で表される化合物に対して 1.0~5.0 当量が好ましく、さらに 1.0~2.0 当量が好
- 20 ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、ヘキサメチルホスホラミド、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、およびこれらの混合溶媒でもよく、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は-150℃~20℃が好ましく、
- 25 さらに-78℃~-20℃が好ましい。

(A-9)

式 (I I I) で表される化合物のカルボキシル基の脱保護

式 (I I I) で表される化合物のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、式 (V I I) で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる脱

- 保護法としては、たとえば酸で処理する方法があげられる。ここで用いられる酸としては、例えば、通常用いられるルイス酸あるいはプロトン酸があげられ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、リン酸が好ましい。ここで使用される酸の量は、式 (I I I) で表される化合物に対して
- 5 0.1～50.0当量が好ましく、さらに0.1～10.0当量が好ましい。反応温度は-20～80℃が好ましく、さらに0～40℃が好ましい。

(A-10)

式 (V I I) で表される化合物の光学分割

- 上記の方法で得られる式 (V I I) で表される化合物は、立体異性体の混合物
- 10 であるが、所望により (A-5) と同様の方法を用いて光学分割することにより、単一の立体異性体を得ることができる。

(A-11)

式 (I I I) で表される化合物の単一の立体異性体のカルボキシル基の脱保護

- (A-9) と同様の方法を用いて、式 (I I I) で表される単一立体異性体のカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、式 (V I I) で表される単一立体異性体を得ることができる。
- 15

(A-12)

式 (X X I V) で表される化合物から、式 (X X V I) で表される化合物への変換

- 20 式 (X X I V) で表される化合物を、塩基存在下で、式 (X X) で表される化合物と反応させ、式 (X X V I) で表される化合物を得ることができる。式 (X X I V) で表される化合物は、商業的に入手可能である。式 (X X) で表される化合物は、商業的に入手可能である。ここで用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属アミド類があげられ、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドが好ましい。ここで使用される塩基の量は、式 (X I X)
- 25 で表される化合物に対して0.9～3.0当量が好ましく、さらに1.0～1.5当量が好ましい。ここで使用される式 (X X) で表される化合物の量は、式 (X X I V) で表される化合物に対して1.0～10.0当量が好ましく、さらに1.0～3.0当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を

- 用いることが出来、例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ヘキサメチルホスホラミド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン、およびこれらの混合溶媒でもよく、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は-110℃
- 5 ~60℃が好ましく、さらに-78℃~20℃が好ましい。

(A-13)

- 式 (XXVI) で表される化合物から、式 (III) で表される化合物への変換
- 式 (XXVI) で表される化合物を、塩基存在下で、式 (XXV) で表される化合物と反応させ、式 (III) で表される化合物を得ることができる。式 (X
- 10 XV) で表される化合物は、商業的に入手可能な原料から、参考例に記載の方法により一工程で調製できる。ここで用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属アミド類があげられ、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドが好ましい。ここで使用される塩基の量は、式 (XIX) で表される化合物に対して0.9~3.0当量が好ましく、さらに1.0~1.5当量が
- 15 好ましい。ここで使用される式 (XXV) で表される化合物の量は、式 (XXVI) で表される化合物に対して1.0~5.0当量が好ましく、さらに1.0~2.0当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばトルエン、ヘプタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ヘキサメチルホスホラミド、1, 3-ジメチル-
- 20 -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン、およびこれらの混合溶媒でもよく、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は-150℃~20℃が好ましく、さらに-78℃~-20℃が好ましい。

(反応図式B)

- 反応図式Bは、式 (IX) で表される化合物、あるいは式 (XIII) で表される化合物から式 (I) で表される化合物を得る方法である。式 (IX) で表される化合物はエストラジオールの保護体であり、文献記載の方法 (Tedesco, Rosanna; Fiaschi, Rita; Napolitano, Elio; Synthesis; 12; 1995; 1493-1495, Wuest, Frank; Spies, Hartmut; Johannsen, Bernd; Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6; 22; 1996; 2729-2734)、または参考例記載の方法により容易に調製可能であ
- 25

る。また式 (X I I I) で表される化合物は、商業的に入手可能である。

(B-1)

式 (I X) で表される化合物から、式 (X) で表される化合物への変換

式 (I X) で表される化合物の 6 位を酸化して式 (X) で表される化合物に変
5 換する反応は、カリウム塩基およびアミン塩基存在下、ホウ酸エステルと反応さ
せ、さらに過酸化水素と反応させることにより行うことができる。その際にホウ
酸エステルと低温にて反応させ、さらに低温にて過剰の強塩基をアルコールなど
で処理した後に、過酸化水素と反応させることにより、ホウ酸エステルの必要量
を大幅に削減できる。ここで用いられるカリウム塩基としては、例えば、水素化
10 カリウム、あるいはカリウムアルコキシドとアルキルリチウムの組み合わせがあ
げられ、カリウム t-ブトキシドとn-ブチルリチウムの組み合わせが好まし
い。アミン塩基としては、例えば、立体的に嵩高い二級アミンがあげられ、ジイ
ソプロピルアミン、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンが好ましく、特に
2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンの場合には、ジイソプロピルアミンの
15 場合と比較してその必要量を減らすことが出来る。ここで使用されるアミン塩基
の量は、式 (I X) で表される化合物に対して 0. 5~6. 0 当量が好ましく、
さらに 1. 0~4. 0 当量が好ましい。ここで用いられるホウ酸エステルとして
は、例えば、ホウ酸トリアルキルがあげられ、ホウ酸トリメチルが好ましい。こ
こで使用されるホウ酸エステルの量は、式 (I X) で表される化合物に対して 1.
20 0~6. 0 当量が好ましく、さらに反応の操作性およびコストの点で 1. 0~2.
0 当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いるこ
とが出来、例えば、テトラヒドロフラン、ヘキサン、t-ブチルメチルエーテル
があげられ、またこれらの混合溶媒でもよく、テトラヒドロフランが好ましい。
反応温度は-100~-40℃が好ましく、さらに-80℃~-40℃が好まし
25 い。過剰の強塩基をアルコールなどと反応させる際の反応温度は-40℃以下で
行うのが好ましく、さらに-60℃以下が好ましい。ここで用いられるアルコー
ルとしては、一級、あるいは二級アルコールなどがあげられ、一級アルコールが
好ましく、メタノールが好ましい。ここで使用されるアルコールの量は、式 (I
X) で表される化合物に対して 1. 0~50. 0 当量が好ましく、さらに 2. 0

～20.0当量が好ましい。さらにここで用いられる過酸化水素としては、20
ー70%過酸化水素水溶液があげられ、30ー50%過酸化水素水溶液が好まし
い。ここで使用される過酸化水素の量は、式(I X)で表される化合物に対して
1.0～50.0当量が好ましく、さらに5.0～30.0当量が好ましい。反
5 応温度はー78～60℃が好ましく、さらにー78℃～30℃が好ましい。

(B-2)

式(X)で表される化合物から、式(I I)で表される化合物への変換

式(X)で表される化合物を酸化し、式(I I)で表される化合物を得る反応
は、有機溶媒中、酸化剤で処理することにより行うことができる。ここで用いら
10 れる酸化剤としては、例えば、通常用いられる酸化剤があげられ、二酸化マンガ
ン、TEMPO(2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシ, ラ
ジカル)類が好ましい。酸化剤として二酸化マンガンを用いる場合、ここで使用
される酸化剤の量は、式(I V)で表される化合物に対して1～10倍重量が好
ましく、さらに2～5倍重量が好ましい。またモレキュラーシーブを添加するこ
15 とで二酸化マンガンの量を減らすことが出来、ここで使用されるモレキュラーシ
ーブの量は、式(I V)で表される化合物に対して1～10倍重量が好ましく、
さらに2～5倍重量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶
媒を用いることが出来、例えばジクロロメタン、酢酸エチル、トルエン、テトラ
ヒドロフランがあげられ、これらの混合溶媒でもよく、酢酸エチルまたはトルエ
20 ンが好ましい。反応温度は0～110℃が好ましく、さらに10～80℃が好ま
しい。

酸化剤としてTEMPO類を用いる場合には、次亜塩素酸ナトリウム、臭化ナト
リウムおよび炭酸水素ナトリウム共存下で行うのが好ましい。ここで使用される
TEMPO類の量は、式(I V)で表される化合物に対して0.01～0.5当
25 量が好ましく、さらに0.01～0.2当量が好ましい。ここで使用される次亜
塩素酸ナトリウムの量は、式(I V)で表される化合物に対して1.0～100.
0当量が好ましく、さらに1.0～50.0当量が好ましい。ここで使用される
臭化ナトリウムの量は、式(I V)で表される化合物に対して0～1.0当量が
好ましく、さらに0～0.1当量が好ましい。ここで使用される炭酸水素ナトリ

- ウムの量は、式 (I V) で表される化合物に対して 0 ~ 10.0 当量が好ましく、さらに 0 ~ 5.0 当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばジクロロメタン、トルエンおよびこれらの混合溶媒でもよく、ジクロロメタンが好ましい。反応温度は -20 ~ 60℃ が好ましく、さらに 0 ~ 40℃ が好ましい。

- R¹およびR²で表される保護基が2-メトキシイソプロピル基またはイソプロペニル基である場合、式 (I I) で表される化合物は、通常用いられる不活性な溶媒、例えばトルエン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、ジクロロメタン、酢酸エチル、およびこれらの混合溶媒で結晶化することにより精製することができる。またトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジンなどのアミン塩基を加えた溶媒中で結晶化することにより、より安定な結晶を得ることが出来る。ここで使用されるアミン塩基としてはトリエチルアミンあるいはピリジンが好ましい。ここで使用されるアミン塩基の量は、結晶化に用いられる溶媒に対して 0.01% v/v ~ 10% v/v が好ましく、さらに 0.1% v/v ~ 5% v/v が好ましい。結晶化の温度は、-78 ~ 80℃ が好ましく、さらに -20℃ ~ 40℃ が好ましい。

(B-3)

式 (I X) で表される化合物から、式 (X I) で表される化合物への変換

- 式 (I X) で表される化合物をオキシム化し、式 (X I) で表される化合物を得る反応は、カリウム塩基およびアミン塩基存在下、亜硝酸アルキル、あるいは酸化窒素で処理することにより行うことができる。ここで用いられるカリウム塩基としては、例えば、水素化カリウム、あるいはカリウムアルコキシドとアルキルリチウムの組み合わせがあげられ、カリウム *t*-ブトキシドと *n*-ブチルリチウムの組み合わせが好ましい。アミン塩基としては、例えば、立体的に嵩高い二級アミンがあげられ、ジイソプロピルアミン、2, 2, 6, 6-テトラメチルヒペリジンが好ましく、特に 2, 2, 6, 6-テトラメチルヒペリジンの場合には、ジイソプロピルアミンの場合と比較してその必要量を減らすことが出来る。ここで使用されるアミン塩基の量は、式 (I X) で表される化合物に対して 0.

- 5～6.0当量が好ましく、さらに1.0～4.0当量が好ましい。亜硝酸アルキルとしては、例えば、炭素数2～10の亜硝酸エステルがあげられ、コストの点で亜硝酸イソアミルが好ましい。ここで使用される亜硝酸アルキルの量は、式 (IX) で表される化合物に対して1～10当量が好ましく、さらに1～5当量
5 が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばテトラヒドロフラン、ヘキサン、*t*-ブチルメチルエーテルがあげられ、またこれらの混合溶媒でもよく、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は-100～30℃が好ましく、さらに-80～0℃が好ましい。

(B-4)

10 式 (XI) で表される化合物から、式 (II) で表される化合物への変換

- 式 (XI) で表される化合物を酸化し、式 (II) で表される化合物を得る反応は、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理することにより行うことができる。ここで使用される次亜塩素酸ナトリウムの量は、式 (IX) で表される化合物に対して1.0～20.0当量が好ましく、さらに1.0～4.0当量が好ましい。
15 反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えば、テトラヒドロフラン、ヘキサン、*t*-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、アセトンなどがあげられ、またこれらの混合溶媒でもよく、アセトニトリルが好ましい。反応温度は-80～50℃が好ましく、さらに-20～20℃が好ましい。

20 (B-5)

式 (XIII) で表される化合物から、式 (XIV) で表される化合物への変換

- 式 (XIII) で表される化合物を酸化し、式 (XIV) で表される化合物を得る反応は、塩基存在下、酸素と反応することにより行うことができる。ここで使用される塩基としては、通常用いられる塩基があげられ、例えば、カリウム *t*-
25 ーブトキシド、ナトリウム メトキシド、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムが好ましく、さらに酢酸カリウム、あるいは酢酸ナトリウムなどの弱塩基が好ましい。塩基の量は、式 (XIII) で表される化合物に対して1.0～4.0当量が好ましく、さらに1.0～1.4当量が好ましい。また酸素源としては分子状酸素が好ましく、さらに空気が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性

な溶媒を用いることが出来、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドおよびこれらの混合溶媒でもよく、ジメチルスルホキシドが好ましい。反応温度は0～150℃が好ましく、さらに80～120℃が好ましい。

5 (B-6)

式(XIV)で表される化合物から、式(II)で表される化合物への変換

- 式(XIV)で表される化合物の水酸基を保護することにより、式(II)で表される化合物を得ることができる。式(XIV)で表される化合物の水酸基の保護基としては、保護及び脱保護を行う反応の容易さの点でテトラヒドロピラニル基、エトキシエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシイソプロピル基、イソプロペニル基などのアセタール型保護基が好ましく、新たな立体異性体が生成しないことから、メトキシメチル基、2-メトキシイソプロピル基またはイソプロペニル基が好ましく、保護基を導入した化合物の精製のしやすさ及び収率の点で、2-メトキシイソプロピル基が好ましい。この2-メトキシイソプロピル化は、
- 15 式(XIV)で表される化合物に、酸触媒存在下、2-メトキシプロペンを反応させることにより行うことができる。酸触媒としては、通常用いられるルイス酸、求核性のないプロトン酸またはその塩を使用することが出来、例えば、有機スルホン酸、あるいはそのアミン塩などがあげられ、ピリジニウム p-トルエンスルホネートが好ましい。ここで使用される酸触媒の量は、式(IX)で表される
- 20 化合物に対して0.000001～2.0当量が好ましく、さらに0.000001～0.1当量が好ましい。ここで使用される2-メトキシプロペンの量は、式(II)で表される化合物に対して2～50当量が好ましく、さらに2.5～20当量が好ましい。反応温度は-80～80℃が好ましく、さらに-20～50℃が好ましい。

25 (反応図式C)

反応図式Cは、反応図式Aにより得られた、式(III)で表される化合物、および反応図式Bにより得られた、式(II)で表される化合物を用いて、式(I)で表される化合物を得る方法である。本発明の方法によれば、式(III)で表される化合物の単一の立体異性体を用いることによって、対応する立体構造をも

つ式 (I) で表される化合物の単一の立体異性体を得ることができる。

(C-1)

式 (I I) で表される化合物から式 (I V) で表される化合物への変換

- 式 (I I) で表される化合物を、塩基性条件で式 (I I I) で表される化合物
5 と反応させることにより式 (I V) で表される化合物を得ることができる。式 (I I I) における X^2 としては、例えば、臭素、ヨウ素があげられ、ヨウ素が好ましい。 R^3 で表される保護基としては、例えば、酸性条件で脱保護可能な保護基があげられ、 t -ブチル基が好ましい。ここで用いられる塩基としては、例えば、カリウム塩基があげられ、水素化カリウム、カリウム ビス (トリメチルシリル)
10 アミド、カリウム t -ブトキシドが好ましい。ここで用いられる溶媒は、誘電率 (ϵ) が 4.0 以下、または双極子モーメント (μ/D) が 1.5 以下である、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、例えば、ジオキサン、 t -ブチルメチルエーテル、トルエン、シクロヘキサン、ヘプタンなどがあげられ、収率、反応位置選択性の点でジオキサン、 t -ブチルメチルエーテル、シクロヘキサンが好
15 ましい。

- 式 (I I) で表される化合物の反応溶媒に対する濃度は、0.4M~2.0M が好ましく、反応速度および収率の点から 0.5M~1.5M が好ましい。ここで用いられる式 (I I I) で表される化合物の量は、式 (I I) で表される化合物に対して 0.9~2.0 当量が好ましく、さらに 1.0~1.2 当量が好まし
20 い。ここで用いられるカリウム塩基の量は、式 (I I) で表される化合物に対して 0.9~2.0 当量が好ましく、さらに 1.0~1.5 当量が好ましい。反応温度は -20~80°C が好ましく、さらに 0~40°C が好ましい。

(C-2)

式 (I V) で表される化合物の水酸基の脱保護

- 式 (I V) で表される化合物を酸で処理して 3 位の水酸基、17 位の水酸基を脱保護することにより、式 (V) で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる酸としては、例えば、弱酸または弱酸性塩があげられ、硫酸水素カリウム、硫酸水素ナトリウムが好ましい。ここで使用される酸の量は、式 (I V) で表される化合物に対して 0.01~10.0 当量が好ましく、さらに 0.01

～1.0当量が好ましい。反応温度は－20～80℃が好ましく、さらに0～40℃が好ましい。

- この脱保護反応は、上記の式(I I)で表される化合物を、塩基性条件で式(I I I)で表される化合物と反応させることにより式(I V)で表される化合物を得る反応を行った後、式(I V)で表される化合物を単離する事なしに、反応系に酸を加えて行ってもよい。

(C-3)

式(V)で表される化合物のカルボキシル基の脱保護

- 式(V)で表される化合物を、酸で処理してカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、式(V I)で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる酸としては、例えば、通常用いられるルイス酸あるいはプロトン酸があげられ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、リン酸が好ましい。ここで使用される酸の量は、式(I V)で表される化合物に対して0.1～50.0当量が好ましく、さらに0.1～10.0当量が好ましい。
- 反応温度は－20～80℃が好ましく、さらに0～40℃が好ましい。

(C-4)

式(I V)で表される化合物の水酸基およびカルボキシル基の脱保護

- 式(I V)で表される化合物を、酸で処理して3位および17位の水酸基の保護基、ならびにカルボキシル基の保護基を脱保護することにより、式(V I)で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる酸としては、例えば、通常用いられるルイス酸あるいはプロトン酸があげられ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、リン酸が好ましい。ここで使用される酸の量は、式(I V)で表される化合物に対して0.1～10.0当量が好ましく、さらに0.1～1.0当量が好ましい。反応温度は－20～80℃が好ましく、さらに0～40℃が好ましい。

この脱保護反応は、上記の式(I I)で表される化合物を、塩基性条件で式(I I I)で表される化合物と反応させることにより式(I V)で表される化合物を得る反応を行った後、式(I V)で表される化合物を単離する事なしに、反応系に酸を加えて行ってもよい。

(C-5)

式 (I V) で表される化合物の脱保護、還元による式 (I) で表される化合物への変換

この工程は、下記の (C-5-1) および (C-5-2) のいずれかの方法によって行うことができる。

(C-5-1)

式 (I V) で表される化合物を酸性条件下、還元剤で処理し、脱保護および還元を行うことにより、式 (I) で表される化合物を得ることもでき、作業量の低減の点で好ましい。ここで用いられる酸としては、例えば、通常用いられるルイス酸、プロトン酸があげられ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフル
10 オロ酢酸、硫酸が好ましい。還元剤としては、例えば、シラン誘導体があげられ、トリエチルシランが好ましい。ここで使用される酸の量は、式 (I V) で表される化合物に対して 0.1~50.0 当量が好ましく、さらに 1.0~40.0 当量が好ましい。ここで使用される還元剤の量は、式 (I V) で表される化合物に対
15 して 2.0~50.0 当量が好ましく、さらに 2.0~40.0 当量が好ましい。反応温度は -20~80℃ が好ましく、さらに 0~60℃ が好ましい。

(C-5-2)

式 (I V) で表される化合物を酸性条件下、接触還元反応に付し、脱保護および還元を行うことにより、式 (I) で表される化合物を得ることもでき、作業量
20 の低減の点で好ましい。接触還元反応としては、水素雰囲気下、酸性条件下に金属触媒を式 (I V) で表される化合物と混合させて反応するのが好ましい。ここで使用される金属触媒としては、パラジウム、水酸化パラジウム、白金、酸化白金、ロジウム、イリジウムがあげられ、水酸化パラジウムが好ましい。ここで使用される金属触媒の量は、式 (I V) で表される化合物に対して 0.01~10.0
25 0 等量が好ましく、さらに 0.1~2.0 等量が好ましい。ここで用いられる酸としては、例えば、酢酸、塩酸、硫酸、リン酸があげられ、塩酸、あるいは硫酸が好ましい。ここで使用される酸の量は、式 (I V) で表される化合物に対して 0.01~50.0 当量が好ましく、さらに 0.01~10.0 当量が好ましい。水素の圧力は 1.0~50.0 気圧が好ましく、さらに 1.0~6.0 気圧が好

ましい。反応溶媒としては、通常用いられる不活性な溶媒を用いることが出来、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチルおよびこれらの混合溶媒でもよく、メタノールが好ましい。反応温度は $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

- 5 さらに、この反応は中性または塩基性条件下に接触還元を行った後、生成物を単離することなく、酸処理して脱保護を行い、式 (I) で表される化合物を得ることもできる。

(C-6)

式 (V) で表される化合物の脱保護、還元による式 (I) で表される化合物への

10 変換

この工程は、下記の (C-6-1) および (C-6-2) のいずれかの方法によって行うことができる。

(C-6-1)

式 (V) で表される化合物を用いて、(C-5-1) と同様の反応を行い、式 (I)

- 15 で表される化合物を得ることが出来る。

(C-6-2)

式 (V) で表される化合物を用いて、(C-5-2) と同様の反応を行い、式 (I) で表される化合物を得ることが出来る。

(C-7)

20 式 (VI) で表される化合物の還元による式 (I) で表される化合物への変換

この工程は、下記の (C-7-1) および (C-7-2) のいずれかの方法によって行うことができる。

(C-7-1)

式 (VI) で表される化合物を用いて、(C-5-1) と同様の反応を行い、式 (I) で表される化合物を得ることが出来る。

- 25 式 (I) で表される化合物を得ることが出来る。

(C-7-2)

式 (VI) で表される化合物を用いて、(C-5-2) と同様の反応を行い、式 (I) で表される化合物を得ることが出来る。

(反応図式D)

- 反応図式Dは、反応図式Aにより得られた、式(VII)で表される化合物、および反応図式Bにより得られた、式(II)で表される化合物を用いて、式(I)で表される化合物を得る方法である。本発明の方法によれば、式(VII)で表される化合物の単一の立体異性体を用いることによって、対応する立体構造をもつ式(I)で表される化合物の単一の立体異性体を得ることができる。

(D-1)

式(II)で表される化合物から式(VIII)で表される化合物への変換

- 式(II)で表される化合物を、塩基性条件で式(VII)で表される化合物と反応させることにより式(VIII)で表される化合物を得ることができる。
- 10 式(VII)における X^2 としては、例えば、臭素、ヨウ素があげられ、ヨウ素が好ましい。ここで用いられる塩基としては、例えば、カリウム塩基があげられ、水素化カリウム、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムt-ブトキシドが好ましい。ここで用いられる溶媒は、誘電率(ϵ)が4.0以下、または双極子モーメント(μ/D)が1.5以下である、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、例えば、ジオキサン、t-ブチルメチルエーテル、トルエン、シクロヘキサン、ヘプタン、ジメトキシエタンなどがあげられ、ジオキサン、トルエン、シクロヘキサンが好ましい。

- 式(II)で表される化合物の反応溶媒に対する濃度は、0.4M~2.0Mが好ましく、反応速度および収率の点から0.5M~1.5Mが好ましい。ここで用いられる式(VII)で表される化合物の量は、式(II)で表される化合物に対して0.9~2.0当量が好ましく、さらに1.0~1.5当量が好ましい。
- 20 式(II)で表される化合物の量は、式(II)で表される化合物に対して0.9~2.0当量が好ましく、さらに1.0~1.5当量が好ましい。ここで用いられるカリウム塩基の量は、式(II)で表される化合物に対して2.0~5.0当量が好ましく、さらに2.0~4.0当量が好ましい。反応温度は-20~80℃が好ましく、さらに0~40℃が好ましい。

25 (D-2)

式(VIII)で表される化合物の脱保護

式(VIII)で表される化合物を酸で処理して3位の水酸基、17位の水酸基を脱保護することにより、式(VI)で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる酸としては、例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、

- トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、硫酸水素ナトリウムがあげられ、塩酸、硫酸、硫酸水素カリウム、硫酸水素ナトリウムが好ましい。ここで使用される酸の量は、式(V I I I)で表される化合物に対して0.01～10.0当量が好ましく、さらに0.01～1.0当量が好ましい。反応温度は-20～80℃が好ましく、さらに0～40℃が好ましい。

この脱保護反応は、上記の式(I I)で表される化合物を、塩基性条件で式(V I I)で表される化合物と反応させることにより式(V I I I)で表される化合物を得る反応を行った後、式(V I I I)で表される化合物を単離する事なしに、反応系に酸を加えて行ってもよい。

10 (D-3)

式(V I)で表される化合物の還元による式(I)で表される化合物への変換

この工程は、反応図式Cの(C-7)と同一の工程である。

(D-4)

式(V I I I)で表される化合物の脱保護、還元による式(I)で表される化合物への変換

15

この工程は、下記の(D-4-1)および(D-4-2)のいずれかの方法によって行うことができる。

(D-4-1)

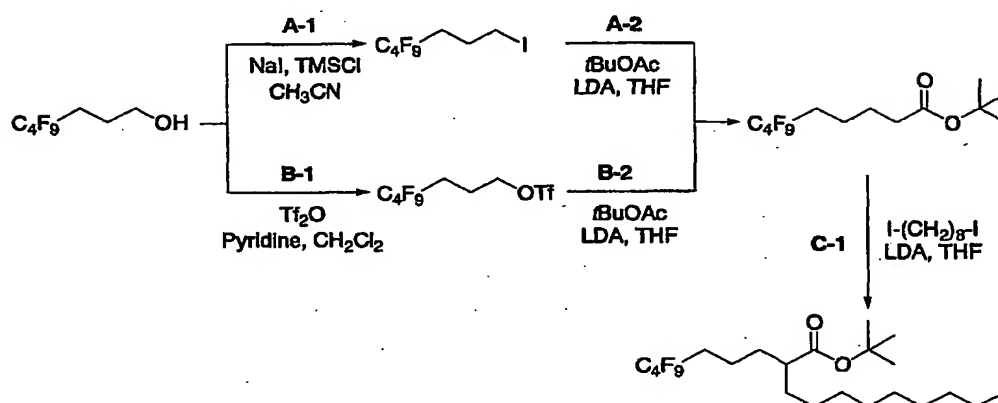
- 式(V I I I)で表される化合物を用いて、(C-5-1)と同様の反応を行い、式(I)で表される化合物を得ることが出来る。

20

(D-4-2)

式(V I I I)で表される化合物を用いて、(C-5-1)と同様の反応を行い、式(I)で表される化合物を得ることが出来る。

I. 3-ステップによる反応 (実施例Aおよび実施例B)



上記反応スキーム中の略語は次の意味を有する。

TMSCl : chlorotrimethylsilane (クロロトリメチルシラン)

tBuOAc : t-butyl acetate (酢酸 t-ブチル)

5 LDA: lithium diisopropylamide (ジイソプロピルアミドリチウム)

THF: tetrahydrofuran (テトラヒドロフラン)

Tf₂O: trifluoromethanesulfonic anhydride (トリフロロメタンスルホン酸無水物)

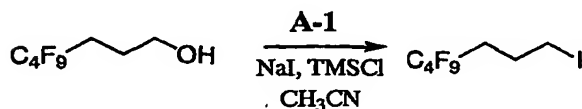
10 実施例

[実施例A]

[参考例A-1]

1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-Nonafluoro-7-iodooheptane の合成

15

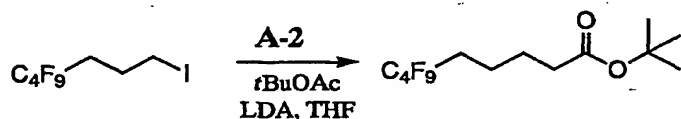


4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptanol (5 g, 18 mmol) を CH_3CN (50 ml) に溶解し、室温にて NaI (10.6 g, 72 mmol) および Me_3SiCl (6.85 ml, 54 mmol) を加え、窒素雰囲気下 10 時間加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル (100 ml) にて希釈し、水 (100 ml)、3% チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を減圧蒸留 (bp 70°C/15 Torr) にて精製し標記化合物 2 (5.6 g, 81.2%) を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.25 (2H, t, $J=6.4$ Hz),
 2.32–2.09 (4H, m)
 ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 121.60–110.78, 32.21, 24.64, 4.01

[実施例 A-2]

t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluorononanoate の合成



$t\text{BuOAc}$ (0.53 ml, 3.90 mmol) を無水 THF (11 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C にて、LDA の 2.0 M THF/ n -heptane/ethylbenzene 溶液 (1.95 ml, 3.90 mmol) および hexamethylphosphoramide (0.13 ml, 0.023 mmol) を加え 1 時間攪拌した。 -40°C にて 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-nonafluoro-7-iodoheptane (1.01 g, 2.60 mmol) を滴加し、徐々に室温まで温度を上げ、さらに 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルにて抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、

減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し標記化合物 (740mg, 75.6%) を得た。

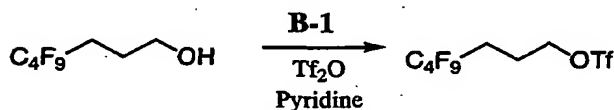
NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.27 (2H, t, J=6.0Hz),
2.17-1.99 (2H, m), 1.73-1.51 (4H, m), 1.45
5 (9H, s)

MS (ESI) : m/z 399 (M+Na)

[実施例B]

[参考例B-1]

10 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptyl t
r ifluoromethanesulfonateの合成

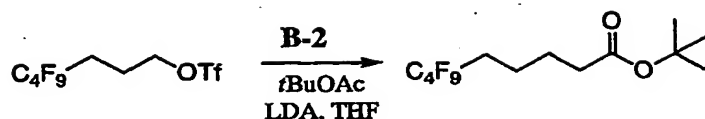


4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptano
1 (9.37g, 33.7mmol) をジクロロメタン (94ml) に溶解し、
15 窒素雰囲気下、0℃にて (CF₃SO₂)₂O (10.0g, 35.4mmol) お
よびpyridine (2.86ml, 35.4mmol) を加え、0℃にて1
時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後酢酸エチル (100ml) にて希釈し、
水 (100ml)、3%チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次
20 洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残
留物を真空蒸留 (bp 48℃/0.3 Torr) にて精製し標記化合物 (12.
4g, 91.4%) を得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 4.61 (2H, t, J=5.9Hz),
2.33-2.14 (4H, m)

[実施例B-2]

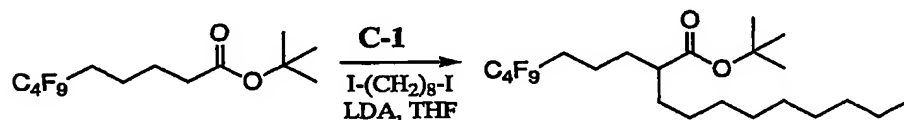
25 t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluoro
nonanoateの合成



tBuOAc (250mg, 2.16mmol) を無水THF (4ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C にて、LDAの2.0M THF/n-heptane/ethylbenzene溶液 (1.09ml, 2.16mmol) を加え50分攪拌した。次いで4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl trifluoromethanesulfonate (800mg, 1.96mmol) の無水THF (2.6ml) 溶液を滴加し、 -78°C にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルにて抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を真空蒸留 (bp $46-56^{\circ}\text{C}/0.4\text{ Torr}$) にて精製し標記化合物 (663mg, 91.0%) を得た。本化合物は実施例 (A-2) で得られた化合物と一致した。

[実施例C-1]

15 t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoateの合成



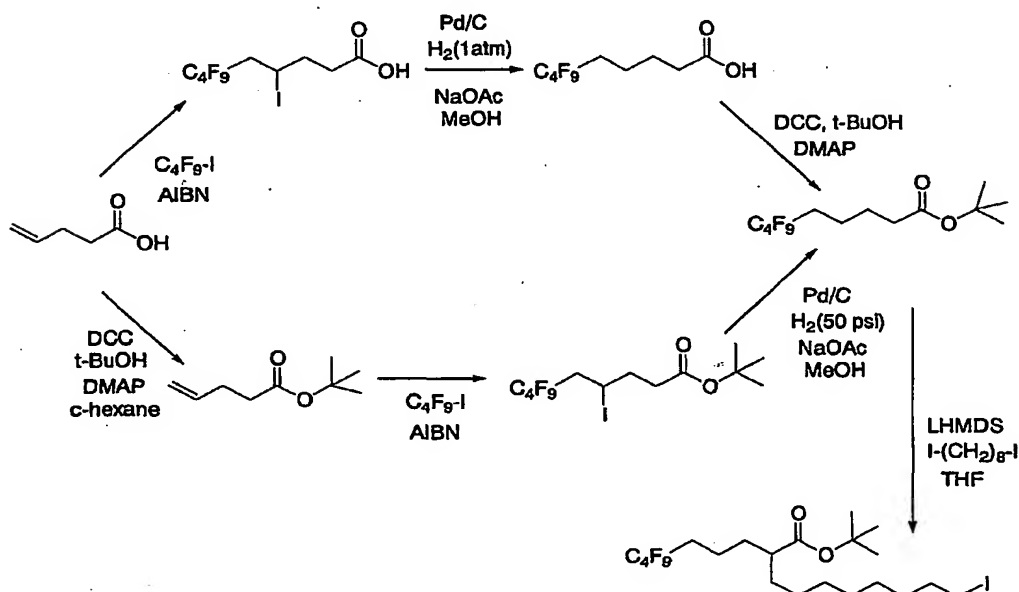
20 t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluorooxonanoate (9g, 23.92mmol) および1, 8-diiodooctane (14.28ml, 71.76mmol) を無水THF (126ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -40°C にて、LDAの2.0M THF/n-heptane/ethylbenzene溶液 (14.5ml, 28.7mmol) を加え50分攪拌した。次いで4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl trifluoromethanesulfonate (800mg, 1.96mmol) の無水THF (2.6ml) 溶液を滴加し、 -78°C にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルにて抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を真空蒸留 (bp $46-56^{\circ}\text{C}/0.4\text{ Torr}$) にて精製し標記化合物 (663mg, 91.0%) を得た。本化合物は実施例 (A-2) で得られた化合物と一致した。

o 1) を加え 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を飽和塩化アンモニウム (10 ml) で処理してジエチルエーテル (50 ml) で抽出した。有機層を水 (10 ml) で 2 回および飽和食塩水 (10 ml) で 1 回洗浄した。次いでこの有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧蒸留し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し標記化合物 (8.08 g, 55.0%) を得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.18 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.26–2.17 (1H, m), 2.16–1.97 (2H, m), 1.86–1.77 (4H, m), 1.77–1.22 (14H, m), 1.45 (9 H, s)

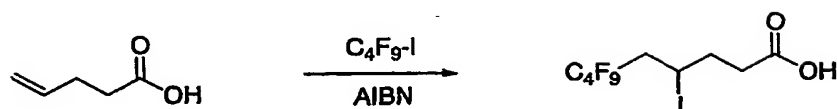
MS (ESI) : m/z 615 (M+1)

I. 4-ステップによる反応 (実施例 1～実施例 7)



[実施例 1]

15 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-Nonafluoro-4-iodon

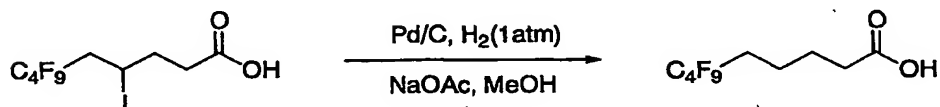
nonanoic acidの合成

4-Pentenoic acid (3.0 g, 29.96 mmol)、2, 5 2-azobisisobutyronitrile (98.4 mg, 0.59 mmol)、および1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-nonafluoro-1-iodobutane (25.9 g, 74.87 mmol)の混合物を、3時間加熱還流した。減圧下に過剰の試薬を留去し、標記化合物(13.36 g, 100%)を得た。

10 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.48–4.33 (1H, m), 3.11–2.50 (4H, m), 2.29–1.98 (2H, m)
IR (KBr, cm⁻¹) : 3200, 1700, 1220

[実施例2]

15 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-Nonafluorononanoic acidの合成



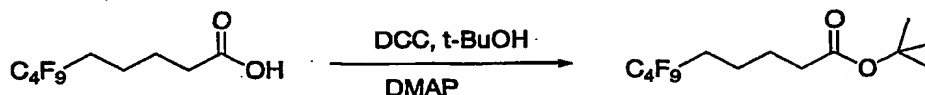
6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-Nonafluoro-4-iodononanoic acid (53.4 g, 119.72 mmol)、sodium acetate (16.7 g, 203.58 mmol)をMeOH (200 ml)に溶解し、10 wt% Pd-C (5.3 g)を加え、水素雰囲気下室温にて16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をエーテルおよび水にて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH 6として洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。次いで減圧下に溶

媒を留去し、標記化合物 (30.3 g, 78%) を得た。

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.42 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$),
2.17–1.97 (2H, m), 1.81–1.60 (4H, m)

[実施例 3]

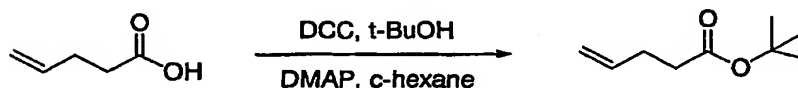
5 t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluorono-
nonanoate の合成



6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-Nonafluorononanoic
10 c acid (10.0 g, 31.24 mmol)、t-BuOH (11.5 g,
155.1 mmol) および 4-(N, N-dimethylamino) py
ridine (0.38 g, 3.12 mmol) をジクロロメタン (150 ml)
に溶解し、0℃にて N, N'-dicyclohexylcarbodiimide (8.2 g, 39.74 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応
15 混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を真空蒸留に付し、
標記化合物 (8.2 g, 77%) を得た。本化合物は実施例 (A-2) で得られ
た化合物と一致した。

[実施例 4]

20 t-Butyl 4-pentenoate の合成



4-Pentenoic acid (10.0 g, 99.88 mmol)、
t-BuOH (24.6 g, 331.89 mmol) および 4-(N, N-di
methylamino) pyridine (1.2 g, 9.98 mmol) を

cyclohexane (100ml) に溶解し、0℃にてN, N'-dicyclohexylcarbodiimide (24.73g, 120.0mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を真空蒸留に付し、標記化合物 (11.1g, 71%) を

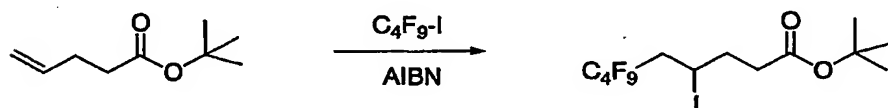
5 得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 5.87-5.78 (1H, m), 5.10-4.95 (2H, m), 2.39-2.24 (4H, m), 1.45 (9H, s)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3150, 2950, 2850, 1730, 1640,
10 1220

[実施例5]

t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluoro-4-iodononanoateの合成



15

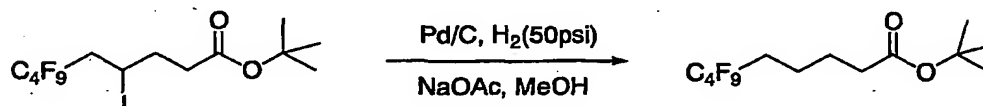
t-Butyl 4-pentenoate (10.9g, 67.00mmol)、2, 2-azobisisobutyronitrile (230mg, 1.40mmol)、および1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-nonafluoro-1-iodobutane (36.3g, 104.95mmol) の混合物を、3時間加熱還流した。減圧下に過剰の試薬を留去し、標記化合物 (23.5g, 91%) を得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 4.43-4.32 (1H, m), 3.06-2.66 (2H, m), 2.55-2.34 (2H, m), 2.21-1.95 (2H, m), 1.43 (9H, s)

25 IR (KBr, cm⁻¹) : 2950, 2850, 1730, 1220

[実施例6]

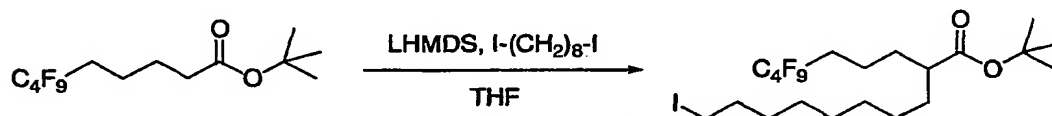
t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluorononanoateの合成



- 5 t-Butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluorono-4-iodononanoate (34.5 g, 68.74 mmol)、sodium acetate (9.6 g, 116.86 mmol) を MeOH (230 ml) に溶解し、10 wt% Pd-C (3.4 g) を加え、50 psi 水素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をエーテルおよび水にて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去してえられた残留物を真空蒸留に付し、標記化合物 (23.5 g, 91%) を得た。本化合物は実施例 (A-2) で得られた化合物と一致した。

[実施例7]

- 15 t-Butyl 10-iodo-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoateの合成

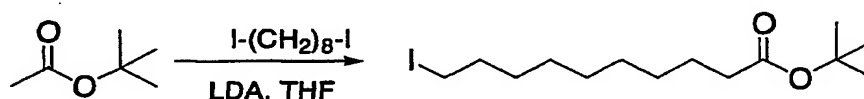


- 20 Lithium bis(trimethylsilyl) amideの1N THF溶液 (3.19 ml, 3.19 mmol) に、無水THF (8 ml) に溶解したt-butyl 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-nonafluorononanoate (1.0 g, 2.66 mmol) を-78℃で滴下し、-78℃で1時間攪拌した。次いで無水THF (10 ml) に溶解した

- 1, 8-diiodooctane (1.31 ml, 6.64 mmol) 溶液を
 -78°Cで滴下した。この反応混合物を4時間かけて室温まで加温した。次いで
 この混合物を-10°Cで飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 ml) で処理した。
 その後、この混合物をエーテル (15 ml) および水 (10 ml) で抽出し、3%
 5 チオ硫酸ナトリウム溶液 (10 ml)、水 (10 ml)、および飽和食塩水 (1
 0 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濾過し、減圧
 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル:
 ヘキサン=1:50 (v/v)) により精製し、標記化合物 (1.1 g, 68%)
 を得た。本化合物は実施例 (C-1) で得られた化合物と一致した。

10 [実施例 8]

t-Butyl 10-iododecanoate の合成



- t-BuOAc (5 g, 43.0 mmol) と 1, 8-diiodoocta
 15 ne (25.7 ml, 129.0 mmol) を無水 THF (250 ml) に溶解
 し、窒素雰囲気下 -45°C にて、LDA の 2.0 M, THF/n-heptan
 e/ethylbenzene 溶液 (19.4 ml, 38.7 mmol) を滴下
 し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エー
 テルにて抽出した。抽出液を 3% チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、および飽和食
 20 塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去し
 た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し標記化合物 (1.1
 5 g, 84%) を得た。

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.19 (2H, t, J=6.7
 Hz), 2.20 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.84-1.62 (2H,
 25 m), 1.45 (9H, s), 1.61-1.20 (12H, m)

- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.54, 80.76, 4

6. 47, 33. 92, 33. 00, 32. 30, 30. 85, 29. 78, 29. 62, 28. 83, 28. 46, 27. 59, 18. 53, 7. 56

[実施例9]

5 t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoateの合成

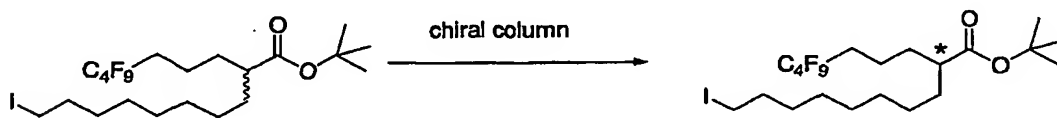


t-Butyl 10-iododecanoate (1. 7 g, 4. 8 mmol) を無水THF (17 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C にて、LDA の2. 0M THF/n-heptane/ethylbenzene溶液 (2. 4 ml, 4. 8 mmol) を滴下し、次いで4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl trifluoromethanesulfonate (2. 1 g, 5. 0 mmol) を滴加し、 -78°C にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルにて抽出した。
10 抽出液を水、および飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を真空蒸留 (bp $160-180^{\circ}\text{C}/0.5$ Torr) にて精製し標記化合物 (2. 4 g, 83%) を得た。

本化合物は、実施例 (C-1) で得られた化合物と一致した。

[実施例10]

20 t-Butyl (±)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoateの光学分割



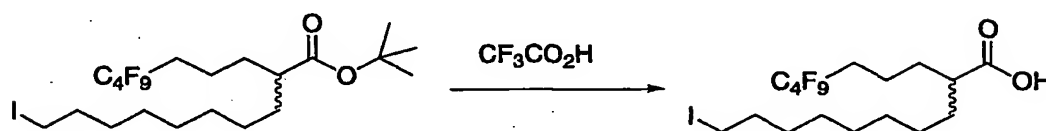
標記化合物 (100 g) をキラルカラム (Chiralcel OD、ダイセ

ル化学工業（株）製）を用い、下記条件にて光学分割を行い各々の鏡像体（38.5 g および 33.1 g）を得た。移動相：ヘキサン、流速：0.5 ml/分、温度：35℃、保持時間：第一ピーク（14.22分）、第二ピーク（17.37分）

- 5 各々の化合物のNMRおよびMSスペクトルはラセミ体のスペクトルと一致した。

[実施例11]

(±)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-Nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic acid の合成



10

t-Butyl (±)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoate (30.7 g, 50.0 mmol) をトリフロロ酢酸 (100 ml) に溶解し、室温下30分攪拌した。次いで反応混合物を減圧蒸留し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル=5：1（v/v））によって精製し標記化合物（27.4 g, 98.2%）を得た。得られた化合物（3 g, 5.37 mol）をMeOH（15 ml）に溶解後、水（2 ml）を滴下した。懸濁液を加熱し溶解した後、室温にて1時間攪拌した。析出した結晶をろ過して標記化合物の結晶（2.08 g, 69.3%）を得た。

15

- 20 NMR (270 MHz, CDCl₃) : δ 3.18 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.50-2.28 (1H, m), 2.22-1.92 (2H, m), 1.90-1.00 (18H, m).

MS (ESI) : m/z 559 (M+1)

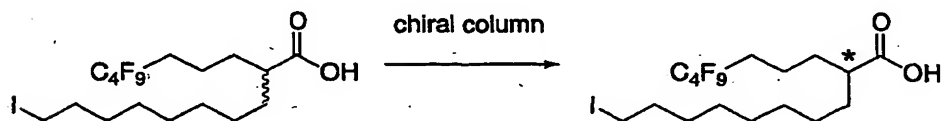
mp : 48-49℃

25

[実施例12]

(±)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-Nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic acid

eptyl)-10-iododecanoic acidの光学分割



標記化合物をキラルカラム(CHIRALPAK AD、ダイセル化学工業(株)

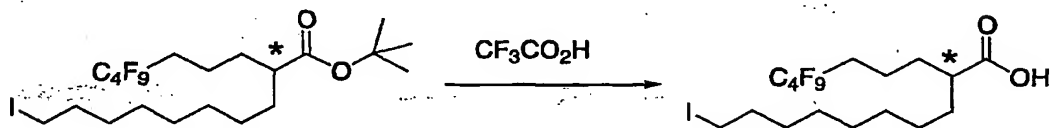
- 5 製)を用い、下記条件にて光学分割を行い各々の鏡像体を得た。

移動相:ヘキサン/イソプロパノール/酢酸(980/20/1(v/v/v))、
 流速:1.0ml/分、温度:25℃、保持時間:第一ピーク(8.86分)、
 第二ピーク(11.14分)

各々の化合物のNMRおよびMSスペクトルはラセミ体のスペクトルと一致した。

- 10 [実施例13]

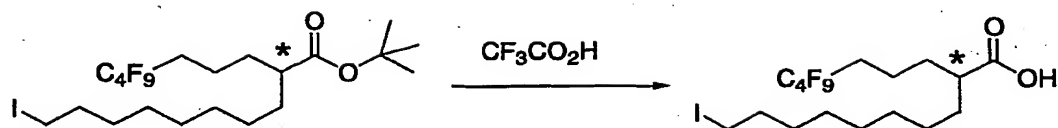
(+)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-Nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic acidの合成



- 15 実施例10で第一ピークとして得られた(-)-t-Butyl 2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoate (15.05g)を用いて実施例11と同様に反応を行い、標記化合物(13.48g、98.6%)を得た。本化合物のNMRおよびMSスペクトルはラセミ体のスペクトルと一致し、HPLCの保持時間
- 20 は実施例12で得られた第二ピークの化合物の保持時間と一致した。

[実施例14]

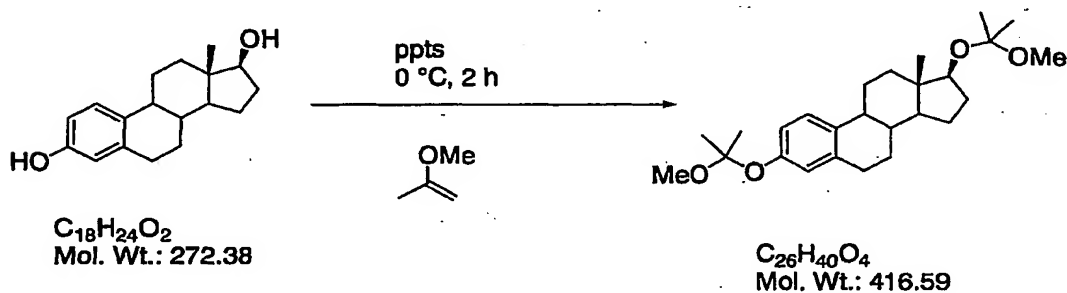
(-)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-Nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic acidの合成



実施例10で第二ピークとして得られた (+) -t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoate (15.0 g) を用いて実施例11と同様に反応を行い標記化合物 (13.47 g, 98.9%) を得た。本化合物のNMRおよびMSスペクトルはラセミ体のスペクトルと一致し、HPLCの保持時間は実施例12で得られた第一ピークの化合物と一致した。

[参考例1]

10 3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trieneの合成



Estradiol (1.36 g, 5 mmol) を2-methoxypropene (2.52 ml, 25 mmol) に懸濁し、0℃にてpyridinium p-toluenesulfonate (4 mM テトラヒドロフラン溶液、0.05 ml, 0.0002 mmol) を加え、0℃にて2時間攪拌した。反応液にヘキサン (15 ml) を加え、5%炭酸カリウム水溶液 (10 ml) および飽和食塩水 (10 ml) にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、粗生成物 (2.0 g) を得た。さらに本化合

20

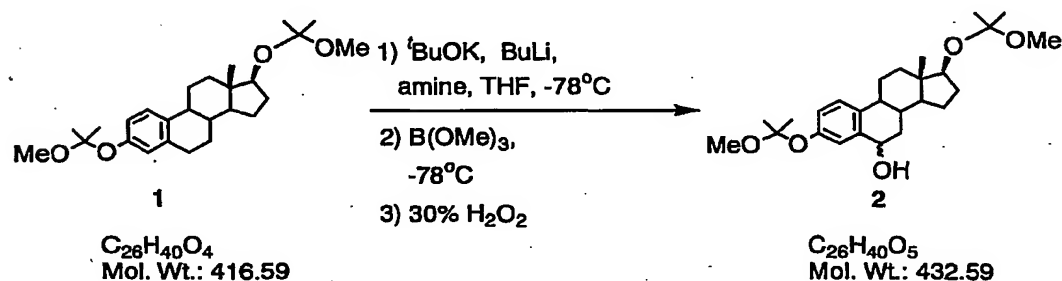
物をヘキサンから再結晶を行い、標記化合物 (1.44 g、収率69%) を得た。

mp. 94–95°C

NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.16 (1H, d, J=8.5Hz)、
6.88 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz)、6.79 (1H, d,
5 J=2.7Hz)、3.70 (1H, dd, J=7.7Hz, 8.8Hz)、
3.41 (3H, s)、3.24 (3H, s)、2.86–2.79 (2H, m)、
2.34–2.13 (2H, m)、2.08–1.82 (3H, m)、1.74
–1.24 (7H, m)、1.46 (6H, s)、1.34 (3H, s)、1.
33 (3H, s)、1.23–1.10 (1H, m)、0.80 (3H, s)。

10 [実施例15~22]

3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)es-
tra-1, 3, 5(10)-trien-6-olの合成



15 塩基の種類および当量数を変えて6位のヒドロキシル化反応を行った。
その結果を表1に示す。

[表1]

| | 塩基 | 当量 | 生成比 (6-OH体 : 原料) |
|-------|------|----|------------------|
| 実施例15 | KDA | 4 | 1.5 : 1 |
| 実施例16 | KTMP | 4 | 24 : 1 |
| 実施例17 | KTMP | 3 | 24 : 1 |
| 実施例18 | KTMP | 2 | 4.5 : 1 |

生成比は生成物のNMR積分値から求めた。

KDA: potassium diisopropylamide

KTMP: potassium tetramethylpiperidide

実施例17の詳細を以下に示す。

t-BuOK (8.08 g, 72 mmol) を無水テトラヒドロフラン (32
5 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下 -78°C にて n-BuLi (2.46 Mヘキサン
溶液、29.28 ml, 72 mmol) および 2, 2, 6, 6-tetrame-
thylpiperidine (12.16 ml, 72 mmol) をそれぞれ1
5分かけて滴下し、 -78°C で30分間攪拌した。さらに 3, 17 β -bis(1
-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(1
10 0)-triene (10.0 g, 24 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶
液 (32 ml) を -78°C で30分かけて加え、同温度で4時間攪拌した。次い
で B(OMe)_3 (8.16 ml, 72 mmol) を -78°C で10分かけて加え、
同温度で30分攪拌後、 0°C で1時間攪拌した。さらに30%過酸化水素水 (8
0 ml) を 0°C で10分かけて加え、室温で2時間攪拌した。水 (160 ml)
15 加えて5分攪拌後、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) で2回 (240 ml と 80
ml) 抽出した。有機層を5%炭酸カリウム水溶液 (80 ml) で洗浄したのち
に、5%炭酸カリウム水溶液 (8 ml) と10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (8
0 ml) の混合液で洗浄した。次いで5%炭酸カリウム水溶液 (8 ml) と飽和
食塩水 (80 ml) の混合液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し
20 た。濾液を減圧濃縮後、残渣をヘキサンで結晶化し、標記化合物 (6.26 g,
60.3%) を得た。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.22 (1H, m)、7.
16 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、6.99 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$,
8.5 Hz)、4.86–4.77 (1H, m)、3.71 (1H, t, $J=8.$
25 2 Hz)、3.42 (3H, s)、3.23 (3H, s)、2.36–2.19
(3H, m)、2.09–1.88 (2H, m)、1.74–1.19 (21H,
m)、0.80 (3H, s)。

MS (EI) : m/z 432 (M^+)

B(OMe)_3 の当量数および MeOH 添加の有無を変えて6位のヒドロキシル

化反応を行った。

その結果を表 2 に示す。

[表 2]

| | B (OMe) ₃ | MeOH | 生成比 (6-OH体 : 原料 : 副生成物) |
|--------|----------------------|------|-------------------------|
| 実施例 19 | 6 当量 | 0 当量 | 90 : 4 : 6 |
| 実施例 20 | 3 当量 | 0 当量 | 76 : 6 : 18 |
| 実施例 21 | 2 当量 | 0 当量 | 58 : 8 : 34 |
| 実施例 22 | 2 当量 | 2 当量 | 89 : 3 : 8 |

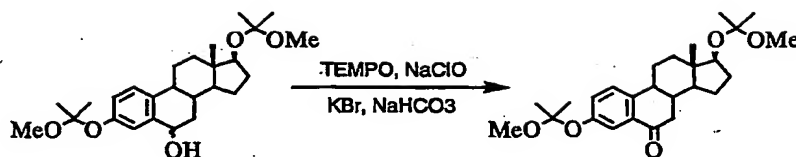
5 生成比は生成物のNMR積分値から求めた。

実施例 22 の詳細を以下に示す。

t-BuOK (1.01 g、9.0 mmol) をテトラヒドロフラン (4 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下 -78℃ にて、n-BuLi (2.46 M ヘキサン溶液、3.66 ml、9.0 mmol) および 2, 2, 6, 6-tetramethyl piperidine (3.0 ml、9.0 mmol) を加え、-78℃ にて 10 分間攪拌した。さらに 3, 17β-bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-triene (1.25 g、3.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3.0 ml) を -78℃ で加え、同温度で 4 時間攪拌した。B (OMe)₃ (0.68 ml、6.0 mmol) を -78℃ で加え 1 時間攪拌後、MeOH (245 μl、6.0 mmol) を -78℃ で滴下し、0℃ にして 1 時間攪拌した。0℃ で 30% H₂O₂ (10 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。有機層を分取し、水層をヘキサン-酢酸エチル (2 : 1 (v/v)) で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮後、残渣をヘキサンで結晶化し、標記化合物 (695 mg、54%) を白色結晶として得た。

[実施例 23]

3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-triene-6-one の合成



3, 17 β -Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5 (10) -trien-6-ol (432.6mg, 1mmol) にtoluene (3mL)、水 (0.6mL) を加え、0℃にて2, 2, 5, 6, 6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (9.4mg, 0.06mmol)、NaHCO₃ (252.0mg, 3mmol)、KBr (3.6mg, 0.03mmol) を加え、さらに15%NaClO (3mL) を10分間かけて滴下した。0℃で6時間30分間攪拌した後、反応液に酢酸エチルおよび水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (41.7mg、97%) を得た。

NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.74 (1H, d, J=2.5Hz)、7.32 (1H, d, J=8.8Hz)、7.27 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.5Hz)、3.73 (1H, t, J=8.1Hz)、3.43 (3H, s)、3.24 (3H, s)、2.74 (1H, dd, J=16.8Hz, 3.4Hz)、2.48 (1H, m)、2.32-2.42 (1H, m)、2.20 (1H, dd, J=16.8Hz, 13.2Hz)、1.86-2.08 (3H, m)、1.50-1.74 (3H, m)、1.47 (3H, s)、1.46 (3H, s)、1.33 (3H, s)、1.24-1.44 (6H, m)、0.81 (3H, s)。

MS (ESI) : 453 (M+23)

[実施例24]

3, 17 β -Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5 (10) -trien-6-oneの再結晶

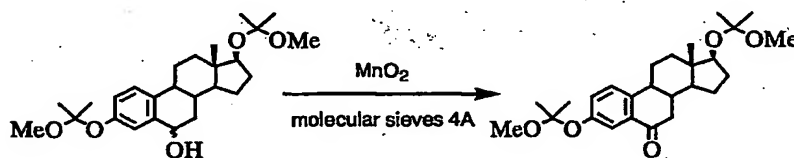
25 標記化合物 (2.09g) をテトラヒドロフラン (2v/v%Et₃N含有、

4. 5 ml) に溶解し、ヘプタン (2 v/v % Et₃N 含有、14. 5 ml) を加えて再結晶を行い、1. 56 g (収率 75%) を得た。

mp 137-138°C

[実施例 25]

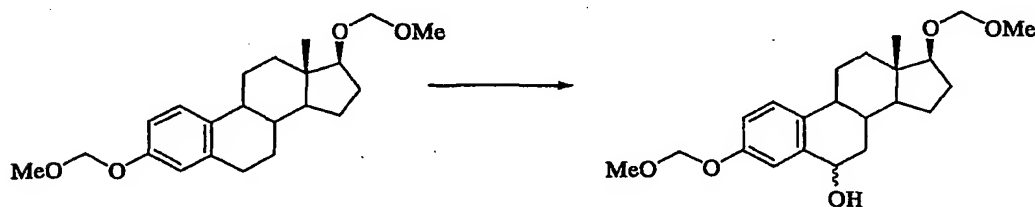
5 3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one の合成



3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-ol (1. 0 g, 2. 31 mmol) を酢酸エチル (23 ml) に溶解し、活性 MnO₂ (2. 0 g)、モレキュラーシーブ 4A (1. 0 g) を加え室温にて 16 時間攪拌した後、さらに活性 MnO₂ (2. 0 g) を追加し室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過した後、有機溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (995 mg、収率 100%) を得た。本化合物は実施例 23 で得られた化合物と一致した。

[実施例 26]

10 3, 17β-Bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-ol の合成



20 t-BuOK (1. 35 g、12 mmol) を無水テトラヒドロフラン (2 ml)

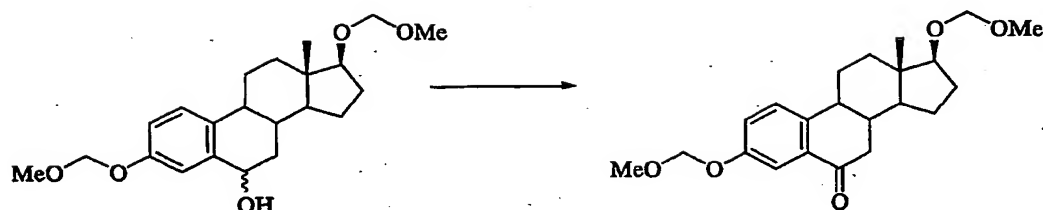
1) に懸濁し、窒素雰囲気下 -78°C にて $n\text{-BuLi}$ (1.6Mヘキサン溶液、7.5ml、12mmol) および diisopropylamine (1.68ml、12mmol) を滴下し、同温度で30分間攪拌した。さらに3, 17 β -bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-triene (1.08g、3.0mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液(4ml) を -78°C で加え、同温度で4時間攪拌した。次いで B(OMe)_3 (2.04ml、18mmol) を -78°C で10分かけて加え、 0°C で1時間攪拌した。さらに30%過酸化水素水(5ml) を 0°C で加え、室温で1時間攪拌した。5%炭酸水素ナトリウム(20ml) 加えた後、ヘキサン-酢酸エチル(5:2 (v/v)) (70ml) で抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、5%炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 (v/v)) で精製し、標記化合物(843mg、収率74.6%)を得た。

15 NMR (300MHz、 CDCl_3) δ 7.26 (1H, m)、7.20 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、6.92 (1H, dd, $J=2.7\text{Hz}$, 8.7Hz)、5.20-5.15 (2H, m)、4.88-4.79 (1H, m)、4.68-4.63 (2H, m)、3.62 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$)、3.48 (3H, s)、3.37 (3H, s)、2.34-2.22 (3H, m)、2.15-1.96 (2H, m)、1.76-1.21 (9H, m)、0.81 (3H, s)。

20 MS (DI) : m/z 376 (M $^{+}$)

[実施例27]

3, 17 β -Bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-oneの合成



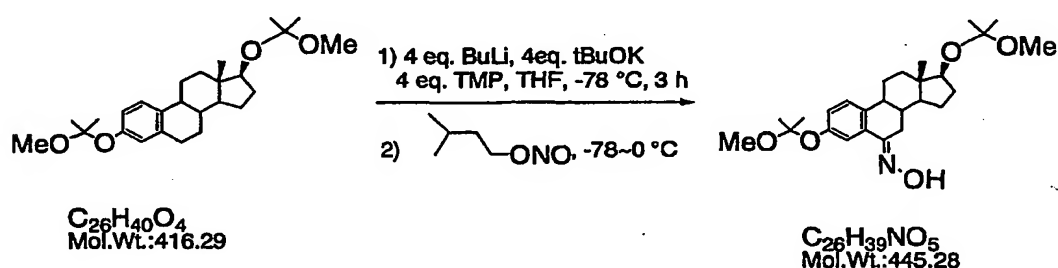
3, 17β-Bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5
(10)-trien-6-ol (188mg、0.50mmol)、2, 2,
6, 6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (8.0
5 mg、0.05mmol)、KBr (60mg、0.50mmol) およびNa
HCO₃ (84mg、1.00mmol) をジクロロメタン (1ml) および蒸
留水 (0.5ml) の混合液に溶解し、0℃にて15%NaClO (1ml) を
滴下した。0℃で30分間攪拌した後、反応液をヘキサンで抽出し、有機層を10%
チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20ml)、5%硫酸水素カリウム水溶液 (10m
10 l)、飽和食塩水 (10ml)、5%炭酸水素ナトリウム (10ml)、飽和食
塩水 (10ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過した。
濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル：ヘ
キサン = 1 : 1 (v/v)) で精製し、標記化合物 (178mg、収率95.
2%) を得た。

15 NMR (300MHz、CDCl₃) δ 7.70 (1H, d, J=2.9Hz)、
7.36 (1H, d, J=8.6Hz)、7.21 (1H, dd, J=2.9Hz,
8.6Hz)、5.20 (2H, s)、4.69-4.64 (2H, m)、3.
63 (1H, t, J=8.4Hz)、3.47 (3H, s)、3.38 (3H,
s)、2.74 (1H, dd, J=3.3Hz, 16.5Hz)、2.53-2.
20 33 (2H, m)、2.26-1.87 (4H, m)、1.73-1.25 (6H,
m)、0.82 (3H, s)。

MS (DI) : m/z 374 (M⁺)

[実施例28]

3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)es

estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one oximeの合成

t-BuOK (456 mg, 4.06 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に n-BuLi (2.46 M ヘキサン溶液、1.65 ml、4.06 mmol) を窒素雰囲気下 -78 °C にて 3 分かけて加えたのち、2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidine (0.69 ml、4.09 mmol) を同温にて 3 分かけて加えた。さらに 3, 17β-bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-triene (423 mg、1.02 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.1 ml) を窒素雰囲気下 -78 °C にて 7 分かけて加え、同温にて 3 時間攪拌した後、isoamyl nitrite (0.54 ml、4.0 mmol) を加え、-78 °C にて 30 分間、0 °C にて 45 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (NH シリカゲル、展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン = 5 : 1 (v/v)) にて精製し、標記化合物 (193 mg、収率 42%) を得た。

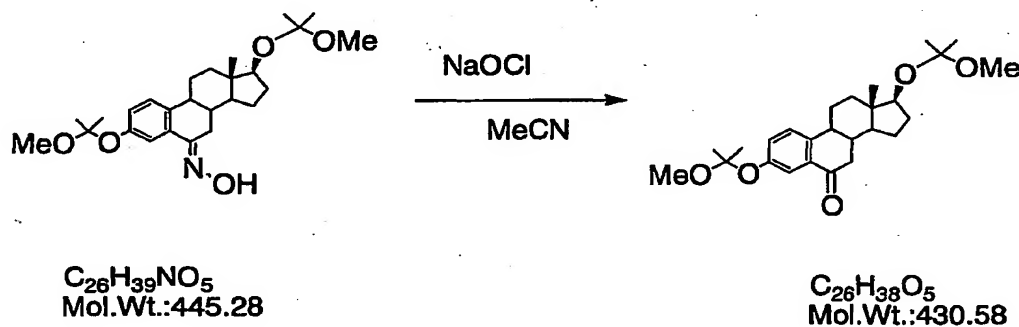
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, d, J = 2.7 Hz)、7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz)、7.08 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz)、3.72 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz)、3.44 (3H, s)、3.24 (3H, s)、3.17 (1H, dd, J = 18.0 Hz, 4.5 Hz)、2.29 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 3.3 Hz)、2.18 (1H, td, J = 11.2 Hz, 4.7 Hz)、1.95–2.1 (3H, m)、1.50–1.80 (4H, m)、1.47 (3H, s)、1.46

(3H, s)、1.34 (6H, s)、1.15—1.45 (3H, m)、0.79 (3H, s).

MS (EI) : 302.3 (M+1-MIP x 2)

[実施例29]

5 3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-oneの合成



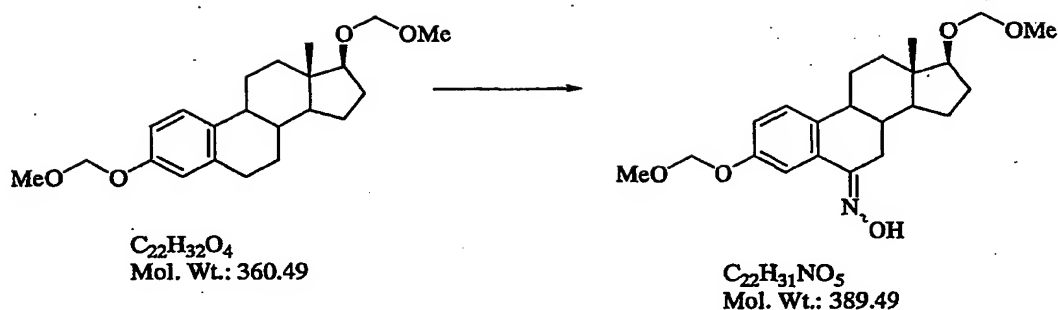
10 3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one oxime (9mg、0.02mmol) のMeCN (0.1ml) 溶液に1.7M NaOCl水溶液 (0.05ml、0.085mmol) を室温にて加え、15分間攪拌した後、酢酸エチルおよび水を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (9 mg、収率15 00%) を得た。

本化合物は実施例23で得られた化合物と一致した。

[実施例30]

3, 17β-Bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one oximeの合成

20



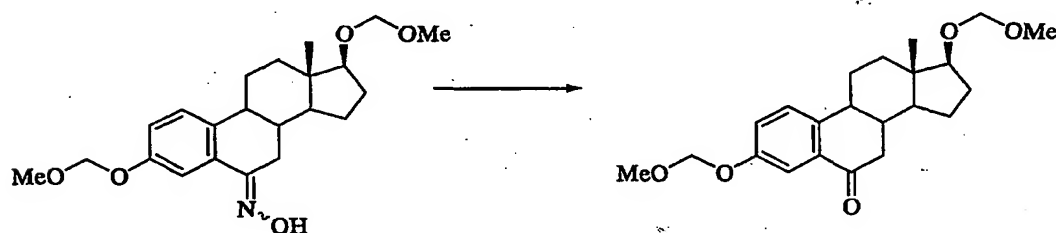
- t-BuOK (1.0M テトラヒドロフラン溶液、4ml、4mmol) に、窒素雰囲気下 -78°C にてn-BuLi (1.5M ヘキサン溶液、2.7ml、4mmol)、diisopropylamine (0.4g、4mmol) およびhexamethylphosphoramide (0.2ml、1mmol) を滴下し、同温度で30分間攪拌した。さらに3,17 β -bis(methoxymethoxy)estra-1,3,5(10)-triene (360mg、1.0mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (1.5ml) を -78°C で加え、同温度で4時間攪拌した。次いでisoamyl nitrite (0.77g、4mmol) を -78°C で加え、 0°C で1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4-2:3 (v/v)) で精製し、標記化合物 (202mg、収率50%) を得た。
- 15 NMR (300MHz、 CDCl_3) δ 9.08 (1H, s)、7.58 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)、7.24 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)、7.03 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$, 8.5Hz)、5.19 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、5.16 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、4.68 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、4.66 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、3.63 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$)、3.48 (3H, s)、3.39 (3H, s)、3.16 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}$, 8.1Hz)、2.34-2.24 (1H, m)、2.22-1.96 (4H, m)、1.85-1.72 (1H, m)、1.70-1.
- 20

1.6 (7H, m), 0.79 (3H, s).

MS (ESI) m/z 390 (M+1)

[実施例31]

5 3, 17 β -Bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-oneの合成

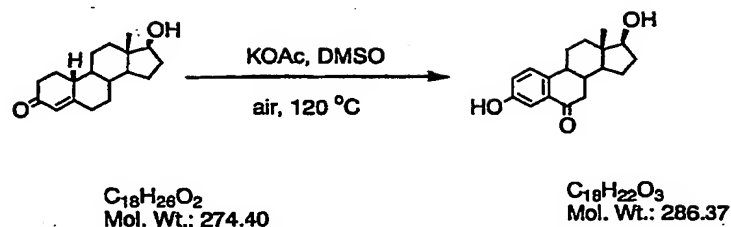


- 3, 17 β -Bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one oxime (48mg, 0.12mmol) をテトラヒドロフラン-メタノール (1.25ml-0.25ml) に溶解し、室温にて5N NaOH水溶液 (0.25ml) および $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (66mg, 0.12mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。さらに水 (0.1ml) およびメタノール (0.25ml) を加えた後、攪拌下に原料が消失するまで $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (330mg, 0.6mmol) を少量ずつ加えた。反応液に水およびエーテルを加えて抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、標記化合物 (44mg、収率96%) を得た。

本化合物は実施例27で得られた化合物と一致した。

[実施例32]

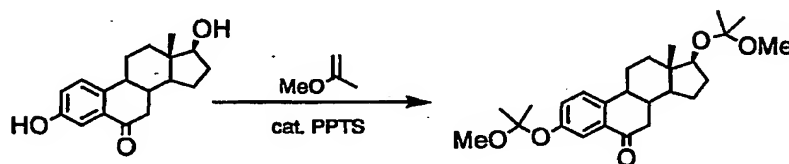
20 6-Ketoestradiolの合成



19-Nortestosterone (1.0 g、3.64 mmol) をジメチルスルホキシド (8 ml) に溶かし、酢酸カリウム (502 mg、5.11 mmol) を加え、空気雰囲気下、120 °C にて 11 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、蒸留水 (70 ml) および 2 N HCl 水溶液 (5 ml) を加え、生じた沈殿物を濾取した。濾別した沈殿物をメタノールに溶解し、トルエンを加えて、減圧下濃縮し、標記化合物 (890 mg、収率 85%) を得た。本化合物は標品と一致した。

[実施例 33]

10 3, 17β-Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one の合成



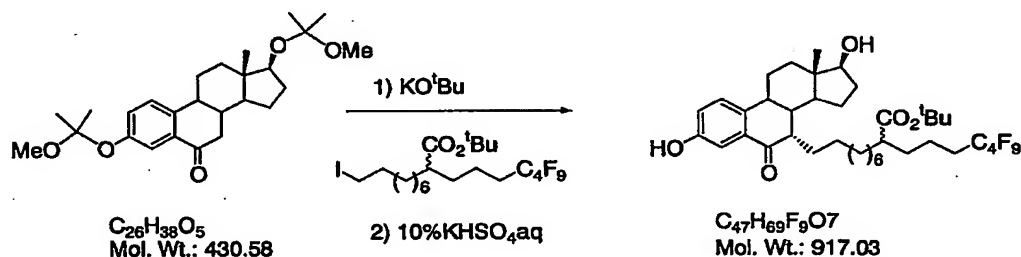
6-Ketoestradiol (890 mg、3.1 mmol) をテトラヒドロフラン (8.0 ml) に溶かし、0 °C にて 2-methoxypropene (6.0 ml、62 mmol) を加え、さらに pyridinium p-toluenesulfonate (1 mg) を加えて、窒素雰囲気下、同温度にて 30 分間撹拌した。0 °C にて 5% 炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルおよび水を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (NH シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 20 (v/v))

にて精製し、標記化合物 (580 mg、収率44%) を得た。

本化合物は実施例23で得られた化合物と一致した。

[実施例34]

5 t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-dihydroxy-6-oxoestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoateの合成



10 3, 17 β -Bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one (9.02 g, 20.95 mmol) を1, 4-dioxane (35 ml) に溶解し、t-BuOK (2.72 g, 23.04 mmol) を加え室温にて30分間撹拌した後、t-butyl (±)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoate (14.16 g, 23.04 mmol) の1, 4-dioxane (7 ml) 溶液を加え、室温にて12時間撹拌した。さらにt-BuOK (990 mg, 8.38 mmol) を加え室温にて3時間撹拌した後、氷冷下に10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えヘキサンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、10%硫酸水素カリウム水溶液を加え室温にて4時間撹拌した。有機層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製 (酢酸エチ

15

20

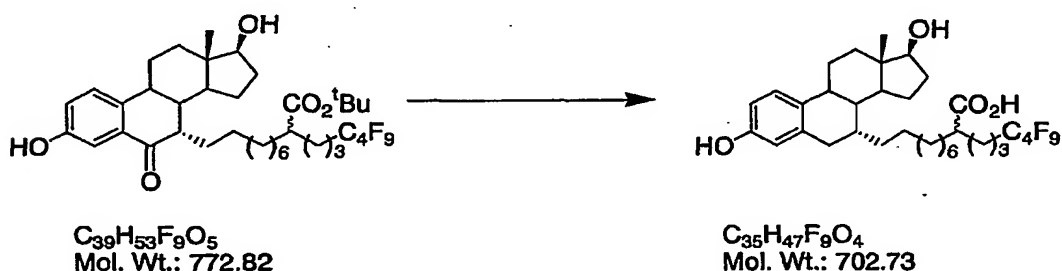
ル：ヘキサン＝１：４（v/v）し、標記化合物（１２．０３ｇ、収率７４．３％）を立体異性体混合物（１：１）として得た。

NMR (CDCl₃) δ 7.47 and 7.45 (each 0.5H, each d, J=2.9Hz)、7.29 (1H, d, J=8.5Hz)、7.04 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.9Hz)、5.72 and (each 0.5H, each s)、3.77 (1H, dd, J=8.5Hz, 7.7Hz)、2.68 (1H, dt, J=11.5Hz, 4.7Hz)、2.48–2.34 (2H, m)、2.28–1.92 (6H, m)、1.74–1.06 (27H, m)、1.47 and 1.45 (each 4.5H, each s)、0.79 (3H, s)。

MS (ESI) : m/z 716 (M-isobutene)

[実施例 35]

2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptyl)-10-[(7α, 17β)-3, 17-dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoic acidの合成



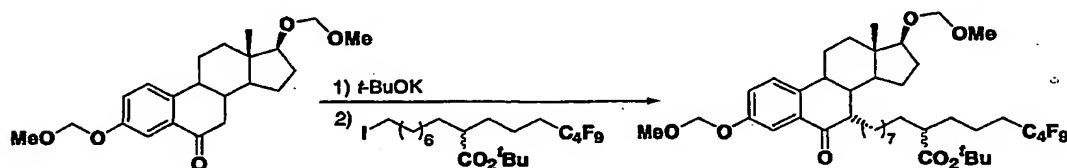
t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-[(7α, 17β)-3, 17-dihydroxy-6-oxoestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoate (50 mg, 0.065 mmol) のジクロロメタン (2.5 ml) 溶液に Et₃SiH (0.10 ml, 0.63 mmol)、および B

$F_3 \cdot Et_2O$ (0.040 ml, 0.32 mmol) を室温にて加え同温にて 1 日攪拌した後、さらに Et_3SiH (0.10 ml, 0.63 mmol) を室温にて加え同温にて 2 日攪拌した。反応液にジクロロメタンおよび水を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、有機溶媒を減圧下留去した。

- 5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒; ヘキサン: アセトン = 3 : 1 (v/v)) にて精製し、標記化合物 (40 mg、収率 88%) を立体異性体混合物 (1 : 1) として得た。本化合物は標品と一致した。

[実施例 36]

- 10 t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-bis(methoxymethoxy)-6-oxoestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoate の合成



- 15 窒素雰囲気下、3, 17-bis(methoxymethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one (249.1 mg, 0.666 mmol) の 1, 2-dimethoxyethane (2 ml) 溶液を t-BuOK (86 mg, 0.765 mmol) の 1, 2-dimethoxyethane (0.5 ml) の氷冷懸濁液に滴下し、同温度にて 1 時間攪拌した。次
- 20 いで t-butyl (±)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoate (0.61 g, 0.998 mmol) の 1, 2-dimethoxyethane (0.6 ml) 溶液を滴下後、反応混合物を同温度にて 2 時間 45 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 5 ml を加えて反応を停止し、続いて飽和チオ硫酸ナト
- 25 リウム水溶液 0.5 ml 及び水 2 ml を加えた。混合物をヘキサン-酢酸エチル

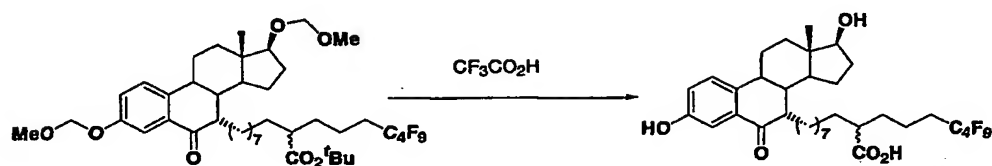
(1 : 1 (v / v)) にて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、標記化合物 0.28 g (収率 49%) を立体異性体混合物 (1 : 1) として得た。

NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, d, J=2.8 Hz)、7.32 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.20 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.8 Hz)、5.20 (2H, s)、3.35-3.40 (2H, m)、3.65 (1H, t, J=8.4 Hz)、3.48 (3H, s)、3.35-3.40 (3H, m)、2.6-2.8 (1H, m)、1.9-2.5 (8H, m)、1.0-1.7 (35H, m)、0.81 (3H, s)

10 [実施例 37]

2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-dihydroxy-6-oxo-estra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl] decanoic acid の合成

15



t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-bis(methoxymethoxy)-6-oxoestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl] decanoate (1.15 g、1.34 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に水 (1 ml) を加え、0℃に冷却後トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。反応混合物を 0℃で 5 分間、室温で 2 時間 10 分間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール (3 ml) に溶解し、0℃に冷却後炭酸カリウム (0.46 g) を加えた。0℃で 5 分間、室温で 40 分間攪拌後、炭酸カリウム (0.46 g) を添加し、更に 40 分間攪拌した。減圧濃縮後残渣に

エーテル及び水を加え、濃塩酸で酸性 (pH 2) にし、エーテルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、標記化合物 (0.71 g、収率 74%) を立体異性体混合物 (1:1) として得た。

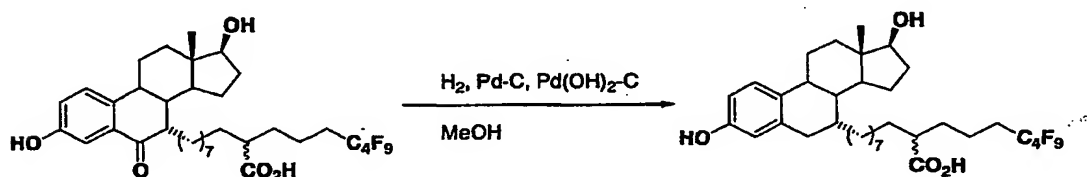
- 5 NMR (CDCl₃) δ 7.60 (1H, d, J=2.8 Hz)、7.29 (1H, d, J=8.4 Hz)、7.07 (1H, dd, J=8.4 Hz、2.8 Hz)、3.79 (1H, t, J=8.9 Hz)、2.6–2.8 (1H, m)、2.3–2.5 (3H, m)、1.9–2.3 (5H, m)、1.0–1.8 (26H, m)、0.79 (3H, s)

- 10 MS (ESI) : m/z 717 (M+1)

[実施例 38]

2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoic acid の合

- 15 成

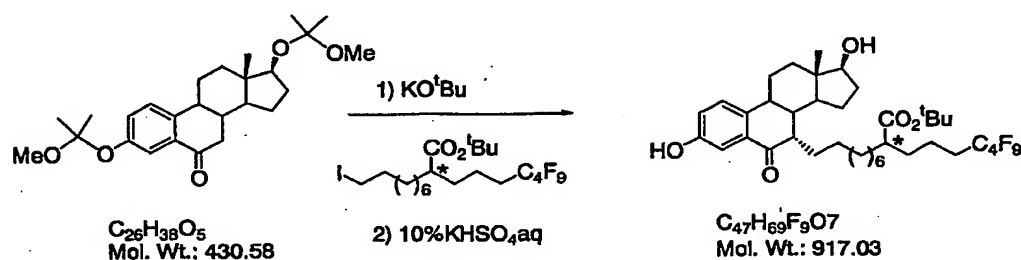


- 20 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-dihydroxy-6-oxo-estra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoic acid (21.7 mg、0.030 mmol)、10% Pd-C (2 mg) 及び 20% Pd(OH)₂-C (2 mg) をメタノール中水素雰囲気下、常圧で 3.5 日間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 (収率 40%) を立体異性体混合物 (1:1) として得た。本化合物は標品と一致した。

- 25 [実施例 39]

t-Butyl 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-dihydroxy-6-oxoestra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoateの合成

5



窒素雰囲気下、1, 4-ジオキサン (0. 2 ml) を 3, 17 β -bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one (100. 6 mg、0. 234 mmol) 及びカリウム^t-ブトキシド (30. 1 mg、0. 269 mmol) の混合物に添加し、室温で 30 分間攪拌後、実施例 10 で得られた t-butyl (-)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoate (第一ピーク、>99% ee) (158 mg、0. 257 mmol) の 1, 4-ジオキサン (0. 3 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 18 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml)、水 (2 ml) 及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (0. 1 ml) を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水 (7. 5 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチル (2 ml) に溶解後、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (2 ml) を添加し、更に 1 時間 50 分間攪拌した。水 (10 ml) 添加後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水 (10 ml) 及び飽和食塩水 (12. 5 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧下濃縮し、粗生成物を 208. 0 mg 得た。下記条件にて HPLC 分析し、標記化合物が相対面積比 42. 2%、91. 9% de で得られた事を確認した。

カラム：CHIRALPAK AD

移動相：ヘキサン／イソプロパノール＝97／3 (v／v)

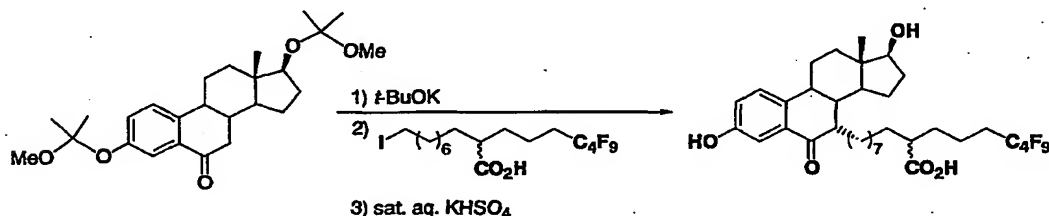
流速：1.0 ml／分

温度：室温

5 [実施例40]

2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-Nonafluoroheptyl)-10-[(7 α ,17 β)-3,17-dihydroxy-6-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-7-yl]decanoic acidの合成

10

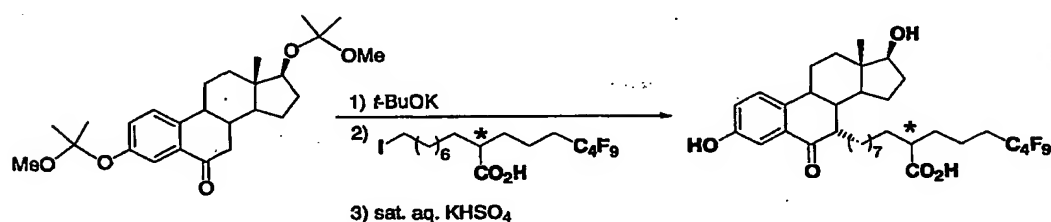


窒素雰囲気下、*t*-ブチルメチルエーテル (0.2 ml) を 3,17 β -bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1,3,5(10)-trien-6-one (51.5 mg, 0.120 mmol) 及び *t*-BuOK (29.5 mg, 0.263 mmol) の混合物に加え、室温で 40 分間撹拌した。次いで (±)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic acid (73.4 mg, 0.132 mmol) の *t*-ブチルメチルエーテル (0.3 ml) 溶液を滴下し、反応混合物を室温にて 20 時間撹拌した。反応混合物に 20 飽和硫酸水素カリウム水溶液 (2 ml) 及び酢酸エチル (1 ml) を添加し、更に 1 時間撹拌した。水 (10 ml) 添加後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水 (10 ml) 及び飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。粗生成物を薄層クロマトグラフィ (Merck Kieselgel 60; 展開溶媒：ヘキサン：アセトン＝3：2 (v／

v)) にて精製し、標記化合物 (23.4 mg、収率 27.3%) を立体異性体混合物 (1:1) として得た。本化合物は実施例 37 で得られた化合物と一致した。

[実施例 41]

- 5 2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluoroheptyl)-10-[(7 α , 17 β)-3, 17-dihydroxy-6-oxo-estra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl]decanoic acid の合成



10

- 窒素雰囲気下、1, 2-dimethoxyethane (0.4 ml) を 3, 17 β -bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one (100.4 mg、0.23 mmol) 及び t-BuOK (57.6 mg、0.51 mmol) の混合物に加え、室温で 40 分間攪拌した。次いで実施例 13 で得られた (+)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic acid (143.2 mg、0.26 mmol) の 1, 2-dimethoxyethane (0.6 ml) 溶液を滴下し、反応混合物を室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸水素カリウム水溶液 (4 ml) 及び酢酸エチル (2 ml) を添加し、更に 3 時間攪拌した。水 (20 ml) 添加後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水 (20 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:アセトン=3:2 (v/v)) にて精製し、標記化合物 (82.5 mg、収率 49.4%) を単一立体異性体と
- 15
- 20

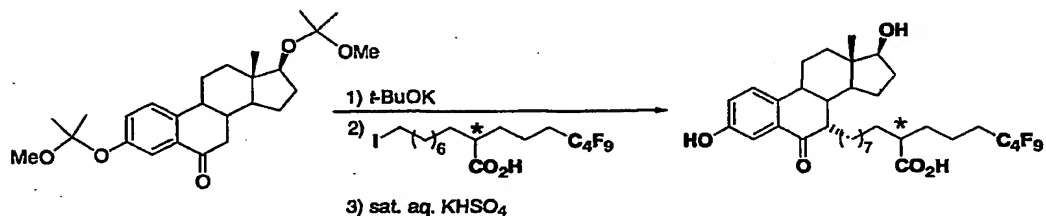
して得た。

NMR (270MHz, CDCl₃) : δ 7.58 (1H, d, J=2.6Hz),
 7.30 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz),
 3.79 (1H, t, J=8.2Hz), 2.74-2.63 (1H, m), 2.
 53-2.30 (3H, m), 2.25-1.94 (5H, m), 1.80-1.
 08 (26H, m), 0.78 (s, 3H).

MS (ESI) : m/z 716 (M⁺)

[実施例42]

2ξ-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-Nonafluorohept
 10 yl) 10-[(7α, 17β)-3, 17-dihydroxy-6-oxo
-estra-1, 3, 5(10)-trien-7-yl] decanoic
acidの合成



15 窒素雰囲気下、トルエン (0.4ml) を 3, 17β-bis(1-methoxy-1-methylethoxy)estra-1, 3, 5(10)-trien-6-one (100mg, 0.232mmol) 及び t-BuOK (57.3mg, 0.511mmol) の混合物に加え、室温で40分間攪拌した。次いで実施例14で得られた (-)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl)-10-iododecanoic
 20 acid (142.6mg, 0.255mmol) のトルエン (0.6ml) 溶液を滴下し、反応混合物を室温にて24時間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸水素カリウム水溶液 (4ml) 及び酢酸エチル (2ml) を添加し、更に3時間攪拌した。水 (20ml) 添加後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水 (2

0 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:アセトン=3:2 (v/v)) にて精製し、標記化合物 (42.1 mg、収率25.3%) を単一立体異性体として得た。

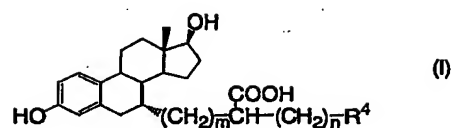
- 5 NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.58 (1H, d, J=2.7Hz), 7.30-7.26 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.7Hz), 3.78 (1H, t, J=8.1Hz), 2.76-2.60 (1H, m), 2.48-2.28 (3H, m), 2.18-1.92 (5H, m), 1.80-1.08 (26H, m), 0.78 (3H, s)
- 10 MS (ESI): m/z 716 (M⁺)

産業上の利用の可能性

- 本発明の新規エストラジオール誘導体の製造方法は、医薬として有用であるエストラジオール誘導体の工業的な製造方法として有用である。また、この方法に
- 15 用いる本発明の中間体および当該中間体の工業的な製造方法も上記エストラジオール誘導体を製造するために有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



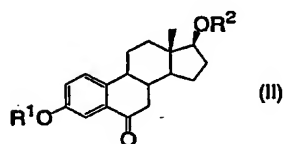
5

(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

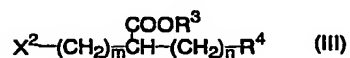
式 (I I)

10



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、式 (I I I)

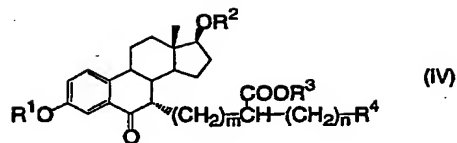


15

(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。)

と反応させ、式 (I V)

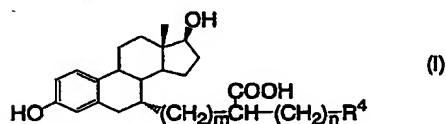
20



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表し、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表し、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

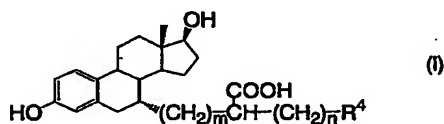
- 5 式 (IV) で表される化合物の6位カルボニル基の還元、3位および17位水酸基の保護基の脱保護、およびカルボキシ基の保護基の脱保護を行うことにより式 (I)



- 10 (式中、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法。

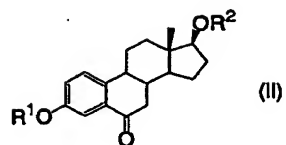
2. 式 (I)



- 15 (式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

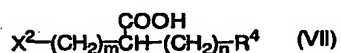
で表される化合物の製造方法であって、

式 (II)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、式 (V I I)

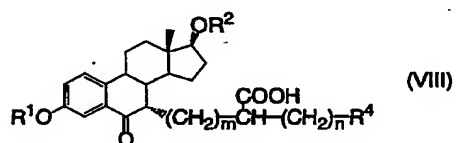


5

(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。)

と反応させて式 (V I I I)

10

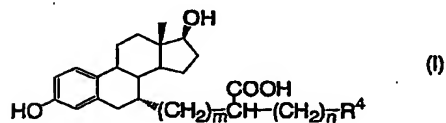


(式中、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (V I I I) で表される化合物の6位カルボニル基の還元、3位および17位水

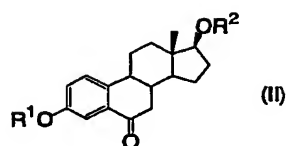
15 酸基の保護基の脱保護を行うことにより式 (I)



(式中、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

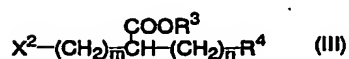
で表される化合物を得るステップとを含む方法。

3. 式 (I I)



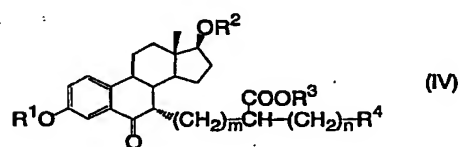
(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

5 で表される化合物を、塩基存在下、式 (I I I)



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル

10 キル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。)と反応させ、式 (I V)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

15 で表される化合物を製造する方法。

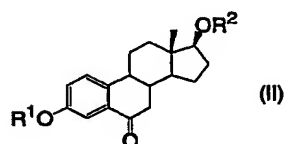
4. 式 (I I) で表される化合物と式 (I I I) で表される化合物とを反応させる際の溶媒が、誘電率 (ϵ) が4.0以下または双極子モーメント (μ/D) が1.5以下の溶媒を含む溶媒であることを特徴とする請求項1または3記載の製造方法。

20 5. 式 (I I) で表される化合物と式 (I I I) で表される化合物との反応の際に、式 (I I) で表される化合物の初濃度が、0.5M以上であることを特徴

とする、請求項1または3記載の製造方法。

6. 式 (I I I) で表される化合物が光学活性な化合物であることを特徴とする、請求項1または3～5いずれか1項記載の製造方法。

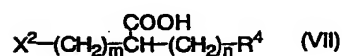
5 7. 式 (II)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

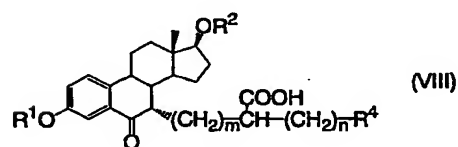
で表される化合物を、塩基存在下、式 (V I I)

10



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。)

15 と反応させ、式 (V I I I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、 R^4 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を製造する方法。

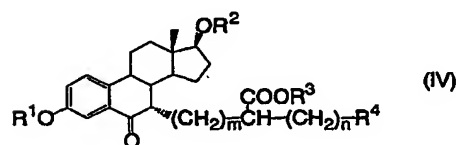
20 8. 式 (I I) で表される化合物と式 (V I I) で表される化合物とを反応させる際の溶媒が、誘電率 (ϵ) が4.0以下または双極子モーメント (μ/D)

が 1. 5 以下の溶媒を含む溶媒であることを特徴とする請求項 2 または 7 記載の製造方法。

9. 式 (I I) で表される化合物と式 (V I I) で表される化合物との反応の際に、式 (I I) で表される化合物の初濃度が、0. 5 M 以上であることを特徴とする請求項 2 または 7 記載の製造方法。

10. 式 (V I I) で表される化合物が光学活性な化合物であることを特徴とする、請求項 2 または 7 ~ 9 いずれか 1 項記載の製造方法。

11. 式 (I V)

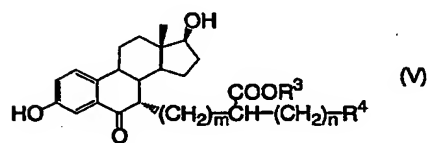


10

(式中、m は 2 ~ 14 の整数を表し、n は 2 ~ 7 の整数を表し、R¹、R² は独立して水酸基の保護基を表し、R³ はカルボキシ基の保護基を表し、R⁴ は炭素数 1 ~ 7 の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

で表される化合物。

15 12. 式 (V)

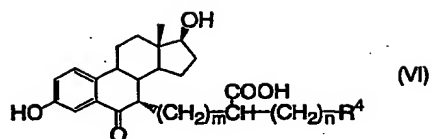


(式中、m は 2 ~ 14 の整数を表し、n は 2 ~ 7 の整数を表し、R³ はカルボキシ基の保護基を表し、R⁴ は炭素数 1 ~ 7 の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

20

で表される化合物。

13. 式 (V I)



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

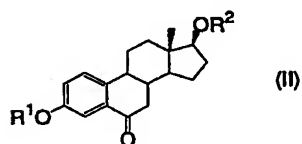
で表される化合物。

- 5 14. R^4 がパーフルオロアルキル基である請求項11～13いずれか1項記載の化合物。

15. m が8であり、 n が3であり、 R^4 がノナフルオロ- n -ブチル基である請求項11～13いずれか1項記載の化合物。

16. 式(II)

10

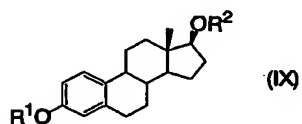


(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物の製造方法であって、

式(IX)

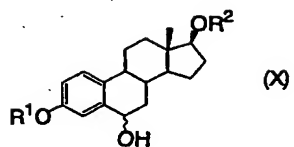
15



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、 -100°C ～ -30°C にて2当量以下のホウ酸エステルと反応させ、引き続き -100°C ～ -30°C にて過剰の塩基を処理し

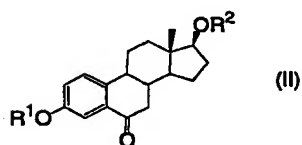
20 た後、さらに過酸化水素で酸化することにより、式(X)



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

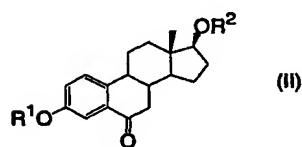
- 5 式 (X) で表される化合物を酸化し、式 (I I)



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法。

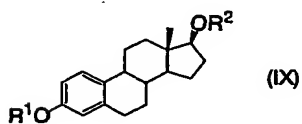
- 10 17. 式 (I I)



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

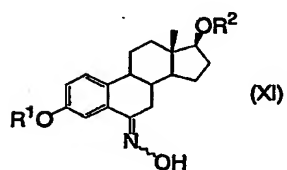
で表される化合物の製造方法であって、

- 15 式 (I X)



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、オキシム化反応を行うことにより、
式 (X I)

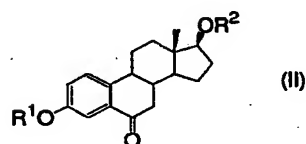


5

(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、
式 (X I) で表される化合物を酸化することにより、
式 (I I)

10

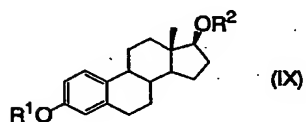


(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法。

18. 式 (I X)

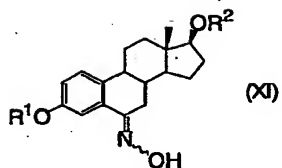
15



(式中、 R^1 、 R^2 は独立して、水酸基の保護基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、オキシム化反応を行うことにより、
式 (X I)

20

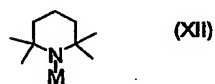


(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を製造する方法。

19. R^1 、 R^2 が共に2-メトキシイソプロピル基、またはメトキシメチル基
 5 であるか、 R^1 が2-メトキシイソプロピル基、 R^2 がイソプロペニル基である請
 求項16～18いずれか1項記載の製造方法。

20. 塩基が式(XII)

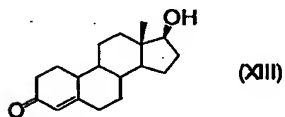


- 10 (式中、Mは一価の金属を表す。)

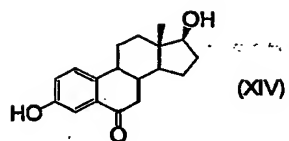
で表される塩基であり、かつ該塩基の反応系への添加量が式(IX)で表される
 化合物に対し3当量以下であることを特徴とする請求項16～19いずれか1項
 記載の製造方法。

21. 式(XIII)

15



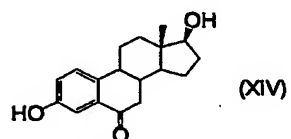
で表される化合物を、酸素を用いて酸化することにより、式(XIV)



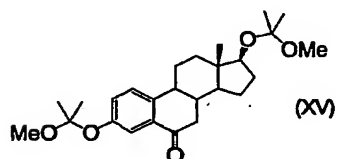
で表される化合物を製造する方法において、酸素源として空気を用いることを特徴とする方法。

22. 式 (XIV)

5

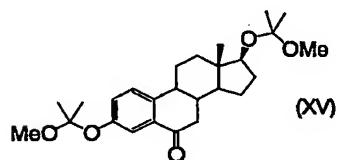


で表される化合物を、2-メトキシプロペンと反応させ、式 (XV)



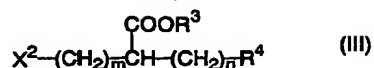
10 で表される化合物を製造する方法。

23. 式 (XV)



で表される化合物。

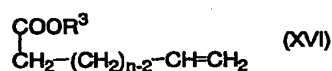
15 24. 式 (III)



(式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシ
ル基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
キル基を表し、X²はハロゲン原子を表す。)

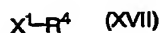
5 て、

式 (XVI)



(式中、n、R³は上記と同じ意味を表す。)

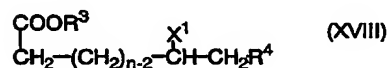
10 で表される化合物を、式 (XVII)



(式中、R⁴は上記と同じ意味を表し、X¹はハロゲン原子を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (XVIII)

15

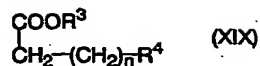


(式中、n、R³、R⁴、X¹は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XVIII) で表される化合物を還元して式 (XIX)

20

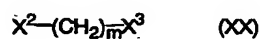


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XIX) で表される化合物を、塩基存在下、式 (XX)

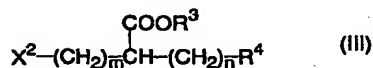
5



(式中、 m は2～14の整数を表し、 X^2 はハロゲン原子を表し、 X^3 は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (III)

10

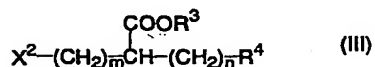


(式中、 m 、 n 、 R^3 、 R^4 、 X^2 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法。

25. 式 (III)

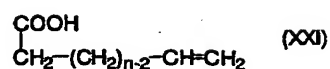
15



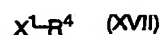
(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。) で表される化合物の製造方法であつ

20 て、

式 (XXI)

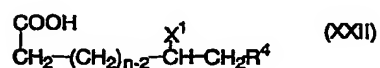


で表される化合物を、塩基性条件下、式 (XVI I)



- 5 (式中、 n は 2 ～ 7 の整数を表し、 R^4 は炭素数 1 ～ 7 の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^1 はハロゲン原子を表す。)

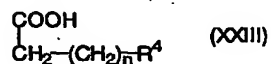
で表される化合物と反応させることにより、式 (XX I I)



- 10 (式中、 n 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (XX I I) で表される化合物を還元して式 (XX I I I)



- 15 (式中、 n 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

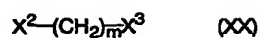
式 (XX I I I) で表される化合物のカルボキシル基を保護して式 (X I X)



- 20 (式中、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 n 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

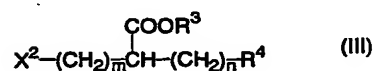
で表される化合物を得るステップと、式 (X I X) で表される化合物を、塩基存

在下、式 (XX)

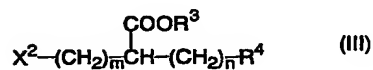


- (式中、mは2～14の整数を表し、 X^2 はハロゲン原子を表し、 X^3 は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (III)



- (式中、m、n、 R^3 、 R^4 、 X^2 は上記と同じ意味を表す。)
- 10 で表される化合物を得るステップとを含む方法。
26. 式 (III)



- (式中、mは2～14の整数を表し、nは2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシ
15 ル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアル
キル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。) で表される化合物の製造方法であつ
て、
式 (XXIV)



20

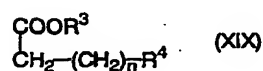
(式中、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表す。)
で表される化合物を、式 (XXV)



(式中、n は 2～7 の整数を表し、R⁴は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、X⁴は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (X I X)

5



(式中、n、R³、R⁴は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

式 (X I X) で表される化合物を、塩基存在下、式 (X X)

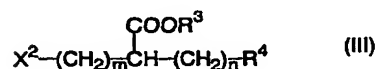
10



(式中、m は 2～14 の整数を表し、X²はハロゲン原子を表し、X³は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (I I I)

15

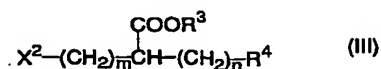


(式中、m、n、R³、R⁴、X²は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップとを含む方法。

27. 式 (I I I)

20



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 はハロゲン原子を表す。)で表される化合物の製造方法であって、

5 式 (XXIV)



(式中、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表す。)

で表される化合物を、塩基存在下、式 (XX)

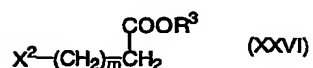
10



(式中、 m は2～14の整数を表し、 X^2 はハロゲン原子を表し、 X^3 は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (XXVI)

15



(式中、 m 、 R^3 、 R^4 は上記と同じ意味を表す。)

で表される化合物を得るステップと、

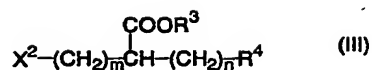
式 (XXVI) で表される化合物を、式 (XXV)

20



(式中、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^4 は脱離基を表す。)

で表される化合物と反応させることにより、式 (III)



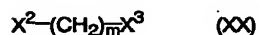
(式中、 m 、 n 、 R^3 、 R^4 、 X^2 は上記と同じ意味を表す。)
で表される化合物を得るステップとを含む方法。

5 28. 式 (XIX)



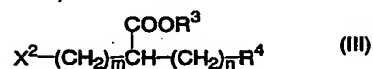
(式中、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。)

10 で表される化合物を、塩基存在下、式 (XX)



(式中、 m は2～14の整数を表し、 X^2 はハロゲン原子を表し、 X^3 は脱離基を表す。)

15 で表される化合物と反応させることにより、式 (III)



(式中、 m 、 n 、 R^3 、 R^4 、 X^2 は上記と同じ意味を表す。)
で表される化合物を得るステップとを含む方法。

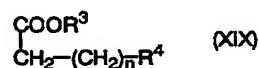
20 29. R^4 がパーフルオロアルキル基であり、 X^2 がヨウ素である請求項24～28いずれか1項記載の製造方法。

30. m が8であり、 n が3であり、 R^4 がノナフルオロー n -ブチル基であり、

X²がヨウ素である請求項24～28いずれか1項記載の製造方法。

31. mが8であり、nが3であり、R³がt-ブチル基であり、R⁴がノナフルオロ-n-ブチル基であり、X²がヨウ素である請求項24～28いずれか1項記載の製造方法。

5 32. 式(XIX)



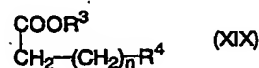
(式中、nは2～7の整数を表し、R³はカルボキシル基の保護基を表し、R⁴は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表す。) で表される化合物の製造方法であって、
10 式(XXIV)



(式中、R³は上記と同じ意味を表す。)
15 で表される化合物を、式(XXV)

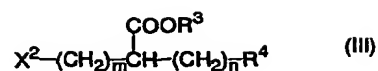


(式中、n、R⁴は上記と同じ意味を表し、X⁴は脱離基を表す。)
20 で表される化合物と反応させることにより、式(XIX)



(式中、n、R³、R⁴は上記と同じ意味を表す。)
で表される化合物を得るステップとを含む方法。

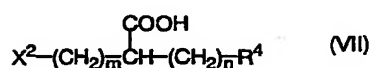
33. 式 (III)



(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 は脱離基を表す。)において、 m が8であり、 n が3であり、 R^3 はカルボキシル基の保護基を表し、 R^4 がノナフルオロー n -ブチル基であり、 X^2 がヨウ素である化合物。

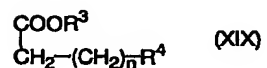
34. m が8であり、 n が3であり、 R^3 は t -ブチル基であり、 R^4 はノナフルオロー n -ブチル基である請求項33記載の化合物。

35. 式 (VII)



において、 m が8であり、 n が3であり、 R^4 がノナフルオロー n -ブチル基であり、 X^2 がヨウ素である化合物。

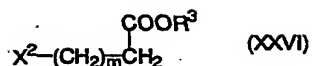
36. 式 (XIX)



において、 n が3であり、 R^3 がカルボキシル基の保護基であり、 R^4 はノナフルオロー n -ブチル基である化合物。

37. R^3 が t -ブチル基である請求項36に記載の化合物。

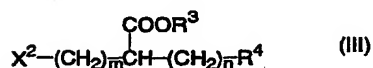
38. 式 (XXVI)



において、 m が8であり、 R^3 がカルボキシ基の保護基であり、 X^2 がヨウ素である化合物。

39. R^3 が t -ブチル基である請求項38に記載の化合物。

5 40. 式 (III)

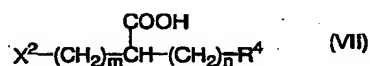


(式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 は脱離基を表す。) で表されるラセミ化合物からキラル化合物を得る方法であって、キラルカラムを用いることを特徴とする、式 (III) で表されるキラル化合物を得る方法。

41. R^3 が t -ブチル基であり、 R^4 が炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のパーフルオロアルキル基であり、 X^2 がヨウ素である請求項40記載の方法。

15 42. m が8であり、 n が3であり、 R^3 が t -ブチル基であり、 R^4 がノナフルオロ n -ブチル基であり、 X^2 がヨウ素である請求項40記載の方法。

43. 式 (VII)



20 (式中、 m は2～14の整数を表し、 n は2～7の整数を表し、 R^4 は炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のハロゲノアルキル基を表し、 X^2 は脱離基を表す。) で表されるラセミ化合物からキラル化合物を得る方法であって、キラルカラムを用いることを特徴とする、式 (VII) で表されるキラル化合物を得る方法。

44. R^4 が炭素数1～7の直鎖もしくは分岐鎖状のパーフルオロアルキル基で

- あり、 X^2 がヨウ素である請求項43記載の方法。
45. m が8であり、 n が3であり、 R^4 がノナフルオロ- n -ブチル基であり、 X^2 がヨウ素である請求項43記載の方法。
46. さらに、式(I I I)で表される化合物のカルボキシ基の保護基を脱
- 5 保護して式(V I I)で表される化合物を得るステップを含む、請求項24～28いずれか1項記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07J1/00, C07C51/353, 51/363, 51/487, 53/19, 67/307,
67/343, 67/48, 69/63 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07J1/00, C07C51/353, 51/363, 51/487, 53/19, 67/307,
67/343, 67/48, 69/63

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|------------------------------------|
| X | WO 01/42186 A1 (C & C Research Lab.), 14 June, 2001 (14.06.01), Y (Family: none) | 1-16, 20, 33-35, 40-46 29-31 |
| X A | Synthesis, (1995), (12), p.1493-5 | 16, 20 17-19, 22, 23 |
| A | Arzneim Forsch., (1983), 33(3), p.347-52 | 16-23 |
| P, X | WO 01/60836 A1 (Taiho Pharm. Co., Ltd.), 23 August, 2001 (23.08.01), & EP 1172371 A1 | 21 |
| X | Steroids, (2000), 65(9), pages 497 to 504 | 21 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 September, 2002 (27.09.02)Date of mailing of the international search report
15 October, 2002 (15.10.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06896

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|------------------------|
| A | US 6136992 A (United States Dept. of Health and Human Service), 24 October, 2000 (24.10.00), (Family: none) | 16-23 |
| A | US 5902888 A (Bayer Corp.), 11 May, 1999 (11.05.99), (Family: none) | 16-23 |
| Y | J.Labelled Comp.Radiopharm., (2000), 43(13), p.1289-300 | 32 |
| X | | 24-28, 40, 46 |
| Y | J.Org.Chem., (1993), 58(10), p.2910-2 | 1-15, 29-32, 41, 42 |
| X | | 43 |
| Y | J.Org.Chem., (1982), 47(2), p.222-6 | 44, 45 |
| Y | Liebigs Ann.Chem., (1989), (8), p.719-26 | 24-28 |
| X | | 36, 37 |
| | WO 97/24387 A1 (Minnesota Mining and Manufacturing Com.), 10 July, 1997 (10.07.97), (Family: none) | |
| X | | 36, 37 |
| X | Chem.Phys.Lipids., (1996), 79(1), p.71-7 | 36, 37 |
| X | Liquid Crystals, (1995), 19(6), p.759-64 | 36, 37 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.115, abs.No.256478 | 38, 39 |
| X | Tetrahedron Lett., (1997), 38(18), p.3171-4 | 38, 39 |
| X | J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, (1993), (10), p.1183-9 | 38, 39 |
| X | Tetrahedron Lett., (1990), 30(15), p.2161-4 | 38, 39 |
| X | J.Am.Chem.Soc., (1980), 102(8), p.2693-8 | 38, 39 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.74, abs.No.22273, RN=26305-96-4 & J.Org.Chem., (1970), 35(12), p.4241-4 | 38, 39 |
| | JP 59-110675 A (S.S. Pharm. Co., Ltd.), 26 June, 1984 (26.06.84), (Family: none) | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06896

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06896

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet (1)

Claims 1-15 relate to estradiols bearing at the 7-position an alkyl group substituted with both halogenoalkyl and carboxyl and a process for production thereof; claims 16, 19 and 20 relate to a process for production of such a compound bearing a keto group at the 6-position and not having the above substituted alkyl group at the 7-position which comprises oxidation with hydrogen peroxide; claims 17 and 18 relate to a process for production which comprises conversion into oxime at the 6-position; claim 21 relates to a process for production of such a compound having a keto group at the 6-position by oxidation with oxygen; claims 22 and 23 relate to compounds represented by the general formula (XV) and a process for production thereof; claims 24-31 and 46 relate to a process for production of compounds represented by the general formula (III); claim 32 relates to a process for production of compounds represented by the general formula (XIX); claims 33-37 relate to compounds represented by the general formula (III), (VII) or (XIX) and having specific substituents; claims 38 and 39 relate to compounds represented by the general formula (XXVI) and having specific substituents; and claims 40-45 relate to a process for production of chiral compounds represented by the general formula (III) or (VII). Thus, there is no technical relationship among those inventions involving a special technical feature.

As described above, this application includes 10 inventions and lacks unity of invention.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/06896

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07J1/00, C07C51/353, 51/363, 51/487, 53/19, 67/307, 67/343, 67/48, 69/63 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07J1/00, C07C51/353, 51/363, 51/487, 53/19, 67/307, 67/343, 67/48, 69/63

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|---------------------------------|
| X | WO 01/42186 A1(C & C RESEARCH LAB.) 2001.06.14 (ファミリーなし) | 1-16, 20, 33-35, 40-46 29-31 |
| Y | | |
| X | Synthesis, (1995), (12), p.1493-5 | 16, 20 |
| A | | 17-19, 22, 23 |
| A | Arzneim Forsch., (1983), 33(3), p. 347-52 | 16-23 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.09.02

国際調査報告の発送日

15.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|--|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| PX | WO 01/60836 A1 (TAIHO PHARM. CO., LTD.) 2001. 08. 23 & EP 1172371 A1 | 21 |
| X | Steroids, (2000), 65(9), p. 497-504 | 21 |
| A | US 6136992 A (UNITED STATES DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 2000. 10. 24 (ファミリーなし) | 16-23 |
| A | US 5902888 A (BAYER CORP.) 1999. 05. 11 (ファミリーなし) | 16-23 |
| Y | J. Labelled Comp. Radiopharm., (2000), 43(13), p. 1289-300. | 32 |
| X Y | J. Org. Chem., (1993), 58(10), p. 2910-2 | 24-28, 40, 46 1-15, 29-32, 4 1, 42 |
| X Y | J. Org. Chem., (1982), 47(2), p. 222-6 | 43 44, 45 |
| Y | Liebigs Ann. Chem., (1989), (8), p. 719-26 | 24-28 |
| X | WO 97/24387 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COM.) 1997. 07. 10 (ファミリーなし) | 36, 37 |
| X | Chem. Phys. Lipids, (1996), 79(1), p. 71-7 | 36, 37 |
| X | Liquid Crystals, (1995), 19(6), p. 759-64 | 36, 37 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 115, abs. no. 256478 | 36, 37 |
| X | Tetrahedron Lett., (1997), 38(18), p. 3171-4 | 38, 39 |
| X | J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1993), (10), p. 1183-9 | 38, 39 |
| X | Tetrahedron Lett., (1990), 31(15), p. 2161-4 | 38, 39 |
| X | J. Am. Chem. Soc., (1980), 102(8), p. 2693-8 | 38, 39 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 74, abs. no. 22273, RN=26305-96-4 & J. Org. Chem., (1970), 35(12), p. 4241-4 | 38, 39 |
| X | JP 59-110675 A (S. S. PHARM. CO., LTD.) 1984. 06. 26 (ファミリーなし) | 38, 39 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別頁参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1-15に記載された発明は、7位にハロゲノアルキル及びカルボキシで置換されたアルキル基を有するエストラジオール及びその製造方法であるのに対し、請求の範囲16, 19, 20に記載された発明は、6位にケト基を有し、7位には上記の置換基を有しない化合物の製造方法であって、過酸化水素により酸化するもの、請求の範囲17, 18に記載された発明は、6位においてオキシム化反応をすることを包含する製造方法、請求の範囲21に記載された発明は、6位にケト基を有する化合物を、酸素を用いた酸化により製造する方法、請求の範囲22, 23に記載された発明は、式XVで表される化合物及びその製造方法、請求の範囲24-31, 46に記載された発明は、式IIIで示される化合物の製造方法、請求の範囲32に記載された発明は、式XIXで示される化合物の製造方法、請求の範囲33-37に記載された発明は、式III, 式VII又は式XIXで表される化合物のうち、特定の置換基を有する化合物、請求の範囲38, 39に記載された発明は、式XXVIで表される化合物のうち特定の置換基を有する化合物、請求の範囲40-45に記載された発明は、式III又はVIの化合物のキラル化合物を製造する方法に関するものであり、これらはいずれも特別の技術的特徴を含む技術的な関係にない。

したがって、本出願は10の発明を包含し、単一性を有するものではない。